



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS
NA TERAPÊUTICA INDIVIDUALIZADA**

Trabalho submetido por

Ivan Manuel Reis Sousa Real

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS
NA TERAPÊUTICA INDIVIDUALIZADA**

Trabalho submetido por

Ivan Manuel Reis Sousa Real

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Maria Deolinda Auxtero

outubro de 2016

*“It is more important to know what sort of person has a disease,
than to know what sort of disease a person has”*

Hipócrates

Agradecimentos

Quero agradecer a todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste trabalho:

À Prof. Doutora Deolinda Auxtero, por me ter guiado, sempre com disponibilidade, compreensão, paciência e perseverança neste longo processo.

A todos os professores que ao longo de todo o meu percurso académico me transmitiram os seus conhecimentos, sempre com empenho, simpatia e devoção.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, pelos 5 anos que me acolheu, pelas pessoas que lá conheci e memórias que lá fiz.

À Associação de Estudantes do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, por me demonstrar que quando se faz parte de algo que gostamos, temos que lutar afincadamente. Aos membros e ex-membros desta instituição, com especial destaque ao Rodrigo Abreu e ao Rui Barros, pelo que me ensinaram e pelos momentos que passámos.

À Casa do Finalista, porque a vida de estudante são 2 dias e a SAEM são 5.

A todas as amizades que vinquei ao longo deste percurso, que com mais ou menos importância, são todas memórias que foram feitas e que se mantêm de futuro. Ao Jorge Domingos, Miguel Seabra, Vasco Marino e André Centeno, pelos anos de amizade. À Mafalda Miranda, pelo tempo que perdeu a ouvir, apoiar, ajudar e a acompanhar-me até ao fim deste percurso. Ao Diogo Leitão, por nada mais que ser o Diogo Leitão, pois não há melhor elogio a uma pessoa única do que reconhecê-la como tal. Pela amizade e companheirismo que criámos e iremos manter, te dou um especial destaque.

À Joana Correia, por toda a paciência, apoio e motivação, por ser a pessoa que é, por estar a meu lado, pelo amor e carinho um muito obrigado.

À minha família, por todos os esforços que fizeram, toda a paciência que tiveram e apoio fornecido ao longo destes 23 anos. Obrigado por serem os meus pilares e por me erguerem nos vossos ombros.

A todos os mencionados e não mencionados, a todos os que as palavras não chegam para expressar o meu agradecimento,

O meu mais sincero, muito obrigado!

Resumo

A terapêutica individualizada é um procedimento que separa os pacientes em vários grupos, de acordo com as suas especificidades nas respostas farmacológicas. Com base nas particularidades destes grupos, é necessária a adaptação da terapêutica, podendo ser necessário o recurso a fármacos específicos. O desenvolvimento destas terapêuticas individualizadas necessita do aporte de várias áreas do saber, sendo as mais importantes a farmacogenética e a farmacocinética. No domínio da farmacocinética, os recentes avanços na área da modelação, nomeadamente com a implementação da PBPK, e a utilização desta aliada à estatística Bayesiana, tornam a análise e previsão de resposta à terapêutica mais acessível e precisa.

Na área das doenças órfãs tem havido um grande avanço nos últimos 25 anos, no entanto, o elevado número de doenças sem atenção clínica continua a persistir. O desenvolvimento de tratamentos para uma doença rara engloba muitos desafios que não são observados numa patologia comum, sendo a escassez de pacientes para análise e o pouco conhecimento dessas doenças, os mais comuns. É nesta área que mais se observa que uma mesma terapêutica não produz os mesmos efeitos em todos os indivíduos. Aqui, a utilização da modelação baseada em parâmetros fisiológicos e a simulação computacional através da estatística Bayesiana permitem o desenvolvimento /modificação de moléculas para patologias deste tipo e populações específicas, diminuindo o tempo com ensaios clínicos e aumentando a viabilidade económica.

A indústria farmacêutica faz uso dos valores farmacocinéticos obtidos para seleccionar as moléculas indicadas para determinada patologia e, seleccionar os veículos e vias de administração mais adequados, bem como avaliar o potencial de associações de fármacos, com o intuito de se obter uma resposta terapêutica máxima, com um mínimo de toxicidade. Mesmo quando não existe uma terapêutica indicada para certa patologia, o que é comum nas doenças órfãs, estes progressos mantêm o seu valor, na medida em que podem ser utilizados nas várias fases de desenvolvimento de um fármaco novo, permitindo seleccionar os ensaios clínicos mais adequados e diminuindo drasticamente os custos associados.

Palavras-chave: Terapêutica Individualizada; Farmacocinética; PBPK; Doenças Órfãs;

Abstract

Individualized therapy is a procedure that segregates patients into various groups according to their pharmacologic response. Thus, the specific drugs that contemplate the variation between each group are selected, according to their therapeutic response and risk of disease. The development of these therapeutics, needs the use of various sciences such as pharmacogenetics and pharmacokinetics. In the pharmacokinetics domain, recent achievements such as PBPK modulation and the usage of PBPK concomitantly with Bayesian inference, made the therapeutic response prediction and analysis more accessible and accurate.

In the orphan disease area, great progress has been made in the last 25 years, nevertheless, the number of diseases without clinical attention keeps thriving. The development of treatments that focus on a rare disease comes with a great number of burdens that are not similar to common diseases. The low number of patients in which a profound analysis can be made and the bad comprehension of these diseases are some examples. Thus, it's in this area that the phrase "one size fits all" makes less sense because an identical therapeutic will have different reactions depending on the patient characteristics. Here, these new kinds of modulation such as PBPK modulation and computer simulation based on Bayesian inference has allowed the creation/adaptation of molecules directly targeted towards these diseases and specific populations, lowering the time spent making clinical trials and making it more economically viable.

The pharmaceutical industry uses the obtained pharmacokinetic information in order to select the indicated drugs to a specific pathology and, in these, select the appropriate vehicle, administration route and possible drug associations, all with the purpose of getting the maximum therapeutic response, with the lowest toxicity. Even when there is no specific drug to a certain pathology, which is common in orphan diseases, these advancements keep their value as they can be used in the various phases of development of a new drug, helping select the adequate clinical trials and drastically reducing costs.

Key words: Individualized Therapy; Pharmacokinetics; PBPK; Orphan Diseases;

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral.....	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1. Introdução.....	13
2. Terapêutica Individualizada	15
2.1 Fundamentos de base à Terapêutica Individualizada	17
2.1.1 – Farmacogenética.....	17
2.1.2 – Farmacocinética	19
2.2 – Grupos alvo da Terapêutica Individualizada.....	22
2.2.1 – Faixas etárias	22
2.2.2 – Doenças raras.....	24
2.2.2.1 - Enquadramento das doenças raras na Europa e em Portugal	25
3. Aspetos Farmacocinéticos: modelação de parâmetros segundo a fisiologia (PBPK).....	27
3.1 – Modelação Bayesiana	30
4. Produção de medicamentos pela indústria através do PBPK.....	35
5. A farmacocinética e os medicamentos órfãos	41
5.1 – Sildenafil e Bosentano como tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar	42
5.2 – Tacrolimus no tratamento da Cistite Hemorrágica.....	45
5.3 – Doença de Fabry e Migalastat	50
Conclusão	55
Bibliografia.....	57

Índice de Figuras

Figura 1 - Custo médio anual por doença orfã durante o período de prescrição. Adaptado de Schey <i>et al.</i> , (2011).....	26
Figura 2 - Esquema de um modelo PBPK. Adaptado de Jones, Mayawala, & Poulin, (2013)	28
Figura 3 - Teorema de Bayes. $p(\theta)$ e $p(D)$ – probabilidade a priori de θ e D . $p(\theta D)$ e $p(D \theta)$ são probabilidades a posteriori de θ condicional a D e de D condicional a θ , respetivamente.....	30
Figura 4 - AUC da exposição ao paraoxon (pesticida) na população em geral vs AUC do paraoxon num grupo homogêneo. Adaptado de Bois <i>et al.</i> , (2010).....	31
Figura 5 - Correlação entre valores médios previstos e dados experimentais. Adaptado de Krauss <i>et al.</i> , (2013).....	33
Figura 6 - Comparação entre as concentrações plasmáticas de 19 compostos com aquelas previstas através de modelação PBPK (a) e alometria (b). Adaptado de Rowland <i>et al.</i> , (2011).	36
Figura 7 - Modelo ADAM (advanced dissolution, absorption and metabolism) utilizado para administração por via oral. Adaptado de Rowland <i>et al.</i> , (2011).....	37
Figura 8 - Média aritmética das concentrações plasmáticas de sildenafil ao 6º e 16º dia de terapêutica. Adaptado de Burgess <i>et al.</i> , (2008).....	43
Figura 9 - Média aritmética das concentrações plasmáticas de bosentano ao 6º e 16º dia de terapêutica. Adaptado de Burgess <i>et al.</i> , (2008).....	44
Figura 10 - Valores de concentração sérica pós-aplicação por via intravesicular de tacrolímus envolvido por lipossomas (linha contínua com losango), tacrolímus (linha	

ponteada com cruz) e por via intraperitoneal de tacrolímus (linha ponteada com triângulo). Adaptado de Nirmal *et al.*, (2013)..... 46

Figura 11 - Valores de concentração de fármaco na urina pós-aplicação por via intravesicular de tacrolímus envolvido por lipossomas (linha contínua com losango), tacrolímus (linha ponteada com cruz) e por via intraperitoneal de tacrolímus (linha ponteada com triângulo). Adaptado de Nirmal *et al.*, (2013)..... 47

Figura 12 - Valores de conc. no tecido da bexiga pós-aplicação por via intravesicular de tacrolímus envolvido por lipossomas (linha contínua com losango), tacrolímus (linha ponteada com cruz) e por via intraperitoneal de tacrolímus (linha ponteada com triângulo). Adaptado de Nirmal *et al.*, (2013). 48

Figura 13 - Concentração plasmática de Migalastat para as doses de 50mg e de 150mg. O gráfico à esquerda abrange as primeiras 12 horas do primeiro dia de tratamento e o gráfico da direita as últimas 12 horas ao fim de uma semana de tratamento. Adaptado de Johnson *et al.*, (2013) 51

Figura 14 - Atividade da alfa-galactosidase lisossomal consoante a dosagem de Migalastat administrada. Adaptado de Johnson *et al.*, (2013)..... 52

Índice de Tabelas

Tabela 1- Valores de AUC para tacrolímus envolvido por lipossomas, tacrolímus por via intravesical e intraperitoneal. Adaptado de Nirmal *et al.*, (2013). 48

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos consoante a alimentação. A- Cápsula de Migalastat tomada em jejum. B- Cápsula de Migalastat + bebida com açúcar. C- Cáps. de Migalastat 1h antes de refeição rica em gordura. D- Cáps. de Migalastat 1h antes de refeição leve. E- Caps. de Migalastat 1h após refeição leve. **AUC_{0-inf}** - Area Under the Curve, do tempo inicial até ao infinito; **AUC_{0-t}** - Area Under the Curve, do tempo inicial até ao tempo da última recolha; **CL** - Clearance; **CL/F** Clearance aparente; **C_{máx}** - Concentração máxima; **T_{1/2}** - Tempo de semi-vida; **T_{máx}** - Tempo no qual se verifica a concentração máxima. Adaptado de Johnson *et al.*, (2015) 53

Lista de Abreviaturas

ADME	Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (área sob a curva)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
F	Biodisponibilidade
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
PBPK	<i>Physiologically based pharmacokinetics</i>
pKa	Logaritmo inverso da constante de acidez
I&D	Investigação e Desenvolvimento
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>

1. Introdução

Os fármacos desenvolvidos pela indústria farmacêutica são produzidos com o intuito de atingir o efeito terapêutico no maior número de pessoas que padeçam de certa patologia. No entanto, certos indivíduos ou grupos de indivíduos parecem não responder, ou responder de forma inadequada a estas terapêuticas, podendo, inclusive apresentar reações adversas graves. Situações destas conduzem à necessidade de desenvolvimento de terapêuticas especialmente concebidas para determinados grupos de indivíduos, como o caso de diferentes etnias ou até para doentes que padeçam de uma doença rara, também conhecida por doença órfã, e necessitam de terapêutica específica (Crews, Hicks, Pui, Relling, & Evans, 2012).

O desenvolvimento deste tipo de solução terapêutica exige um profundo conhecimento do percurso dos fármacos no organismo. Para tal, existem várias ciências que estudam as diversas variabilidades entre cada organismo, sendo a farmacocinética uma das mais importantes para a formulação de uma terapêutica eficaz.

Segundo Eichelbaum, Ingelman-Sundberg, & Evans (2006), a elevada variabilidade interindividual, fisiológica, fisiopatológica ou ambiental, existente entre cada indivíduo é responsável pela inadaptação dos mesmos às terapêuticas populacionais. Efetivamente, na maior parte destes casos, observam-se variações significativas na farmacocinética, incluindo a absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco. Esta variabilidade é também justificada por diferenças nos parâmetros antropométricos tais como a idade e o peso, bem como a predisposição genética de um paciente, pois uma variação no genótipo poderá levar a variados efeitos nos processos de metabolização, entre outros (Willmann *et al.*, 2007).

Para além das variabilidades interindividuais outra situação em que é necessário estudar minuciosamente a doença e a terapêutica a ser utilizada é nas doenças órfãs. Nestas doenças raras muitas vezes não existem fármacos indicados para a patologia em questão, sendo necessário adaptar fármacos existentes ou criar novos.

Ao longo deste trabalho vão ser abordadas ciências utilizadas no desenvolvimento de uma terapêutica eficaz para doenças órfãs, tendo especial incidência sobre a farmacocinética onde será demonstrada a sua importância no desenvolvimento e otimização desta terapêutica.

2. Terapêutica Individualizada

A separação de pacientes em grupos de modo a simplificar o tratamento não é um conceito recente. Porém, nos últimos anos tem existido um melhor conhecimento dos pacientes e das condições que cada um tem. Os avanços ao nível da compreensão das moléculas e da etiologia das doenças têm levado a que as terapêuticas sejam cada vez mais direcionadas. A nível genético e farmacocinético, estes têm possibilitado uma melhor caracterização dos pacientes e facilitado a decisão de quais são os pacientes indicados para determinada terapêutica (The Academy of Medical Sciences, 2015).

A terapêutica individualizada é um procedimento que separa os pacientes em diferentes grupos. Cada um dos grupos é diferenciado consoante as suas intervenções farmacológicas, utilizando fármacos desenhados especificamente para cada grupo, de acordo com a resposta terapêutica prevista e o risco de doença e associado (The Academy of Medical Sciences, 2015). Segundo Eichelbaum *et al.*, (2006), esta terapêutica é o culminar de uma série de processos aos quais o paciente é submetido, começando na avaliação do paciente e terminando no tratamento da doença propriamente dita.

No caso das doenças raras, às quais é aplicada este tipo de terapêutica, uma vez que devido aos parâmetros únicos, sujeitos à patologia apresentada, é necessária uma terapêutica concordante. Não obstante, a importância conceptual desta prática, ela enferma de várias dificuldades, sendo uma das principais o custo associado ao desenvolvimento de novos fármacos ou a produção de medicamentos em dosagens específicas para certos grupos de pacientes.

Tal como demonstra DiMasi, Grabowski, & Hansen, (2016), os custos de pesquisa e desenvolvimento de uma nova molécula situam-se entre os 1,4 mil milhões de dólares e os 2,558 mil milhões de dólares. É através destes dados que é possível discernir que em certas doenças órfãs para as quais é necessário desenvolver uma molécula nova, não irá haver interesse económico em realizar esta pesquisa, visto que o retorno é praticamente nulo, quando comparado com os custos de desenvolvimento (Denis, Mergaert, Fostier, Cleemput, & Simoens, 2010).

Para além dos custos elevados, outro dos grandes entraves, tal como justifica Schey, Milanova, & Hutchings, (2011), é o facto de ser um processo moroso que impede o acesso do paciente, em tempo útil, a uma terapêutica realmente eficaz. Para além disso, o

paciente terá que ser sujeito a um leque de análises ao genoma, bem como análises metabólicas para interpretar farmacogenética e farmacocineticamente o processamento do fármaco (Eichelbaum *et al.*, 2006).

2.1 Fundamentos de base à Terapêutica Individualizada

Os avanços observados tanto na área da farmacogenética como da farmacocinética tornam o desenvolvimento de novos fármacos e adaptação de moléculas já existentes cada vez mais fáceis. Isto tem como vantagens, menores custos para a produção do fármaco e menos tempo de espera entre a realização de análises e a administração do fármaco ao paciente.

2.1.1 – Farmacogenética

99,9% do património genético dos humanos é idêntico de pessoa para pessoa, sendo a especificidade devida, quase exclusivamente, aos 0.1% restantes. A área da genética desenvolveu-se no sentido de estudar a variabilidade nestes 0.1% que tornam cada indivíduo geneticamente único (Djordjevic & Jankovic, 2007).

A farmacogenética é a ciência que se debruça sobre a alteração e variação específica de um gene e quais serão as consequentes influências genéticas nas respostas farmacológicas.

Existem diversos fatores que podem influenciar as respostas farmacológicas tais como; diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica, fatores ambientais e idade. A farmacogenética é uma componente fulcral para se perceber esta variabilidade de resposta e suscetibilidade da toxicidade em diferentes indivíduos com diferentes características (Metzger, Souza-Costa, & Tanus-Santos, 2006).

Os polimorfismos genéticos são diferenças na sequência de bases do DNA sem consequências patológicas diretas. Podem ser causados por deleções, inserções, substituições SNP, entre outros, e são os responsáveis pela variabilidade genética. A mutação mais comum é o SNP no entanto, existem vários polimorfismos que têm sido estudados e catalogados. Destes, só alguns têm consequências relevantes para a síntese ou atividade de proteínas que poderão alterar o efeito de um fármaco (Sandrim & Tanus-Santos, 2008).

Os genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo, nos recetores e nos transportadores de fármacos podem ser alvo de polimorfismos genéticos. Isto vai

desencadear alterações no metabolismo dos fármacos, influenciando a sua farmacocinética e farmacodinâmica.

O metabolismo pode converter os fármacos em metabolitos mais solúveis (mais facilmente excretados), converter os pró-fármacos em compostos farmacologicamente ativos e, formar ou não metabolitos tóxicos. Caso haja polimorfismo ao nível das enzimas, o metabolismo de fármacos vai constituir a maior fonte de variabilidade farmacocinética (Pessoa, Nacul, & Noël, 2006).

As reações metabólicas diferenciam-se em reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e reações de fase II (reações de conjugação). As de fase I têm como principal interveniente as enzimas do complexo citocromo P450 (CYP450), responsável pelo metabolismo oxidativo de 75% dos fármacos (Eichelbaum *et al.*, 2006).

Segundo Pessoa *et al.*, (2006), o polimorfismo nas enzimas do citocromo pode desencadear ineficácia terapêutica ou efeitos adversos. O gene CYP2D6 está presente em cerca de 4-10% da população norte americana e 29% no leste de África. Um polimorfismo neste gene desencadeia diferentes tipos de metabolização ao nível dos antidepressivos tricíclicos.

Uma isoforma do gene CYP450 que é alvo de polimorfismos é o CYP2C9. Esta isoforma codifica a enzima que metaboliza a varfarina e um polimorfismo nesta, leva a uma sensibilidade aumentada a efeitos anticoagulantes. Os indivíduos com este polimorfismo, mesmo quando expostos a baixas dosagens de varfarina podem desencadear hemorragias, sendo necessário um ajustamento de dosagem deste fármaco (Metzger *et al.*, 2006). Assim, este polimorfismo do gene CYP2C9 desencadeia uma alteração da farmacocinética porém, outros polimorfismos poderão ter consequências diferentes, como um polimorfismo no gene VKOCR1, que conduz a uma alteração da farmacodinâmica (Crews *et al.*, 2012).

Quando existe uma metabolização rápida o fármaco é rapidamente eliminado do organismo, traduzindo-se em pouco efeito terapêutico, pois poderá não atingir a margem terapêutica. No caso de uma metabolização lenta, os valores de concentração sérica do fármaco podem ultrapassar a margem terapêutica, atingindo valores tóxicos e desencadeando reações adversas (Metzger *et al.*, 2006).

Caso exista uma metabolização rápida, será necessário aumentar a dose administrada e no caso de uma metabolização lenta, será necessário diminuí-la de modo a manter os valores séricos dentro da margem terapêutica. É então necessário ajustar as doses em função do património genético dos indivíduos.

No entanto, é de salientar que as variações genéticas não influenciam a farmacocinética apenas na fase da metabolização, podendo estas variações ter efeitos a nível dos alvos farmacológicos como recetores, transportadores de iões e proteínas específicas, entre outros (Pessoa *et al.*, 2006).

2.1.2 – Farmacocinética

A indústria farmacêutica produz os medicamentos com dosagens padronizadas. Nos indivíduos que reagem à medicação de forma diferente do esperado, há a necessidade de consultarem várias vezes o médico, de modo a ajustar a dosagem prescrita até se atingir o efeito terapêutico desejado. Muitas vezes os médicos recorrem a medicação excessiva, especialmente quando o fármaco apresenta baixo efeito terapêutico em determinado paciente (Laínez, Blau, Mockus, Orçun, & Reklaitis, 2011). A farmacocinética é uma ferramenta que permite o ajuste de doses em função das especificidades do indivíduo. (Abbiati, Lamberti, Grassi, Trotta, & Manca, 2016).

A farmacocinética é um ramo da farmacologia que consiste no estudo da evolução temporal das concentrações e quantidades de fármacos e dos seus metabolitos nos fluídos e tecidos corporais. Este estudo é baseado em modelos matemáticos que tentam descrever os processos aos quais o fármaco está sujeito, desde que entra no organismo até à sua excreção.

Os fármacos podem ser administrados por várias vias: parentérica, tópica, inalatória, oral, entre outras. Cada uma dessas vias acaba por ter vantagens e desvantagens quando comparadas com as outras. A abordagem farmacocinética permite uma seleção informada da via de administração ideal para certo fármaco (Abbiati *et al.*, 2016).

A via oral é a mais utilizada, pela facilidade com que é realizada a autoadministração da medicação. No entanto, existem vários fatores que influenciam a absorção intestinal tais como o pH gástrico e intestinal, a formulação do medicamento, a solubilidade do fármaco,

a presença de comida e o incorreto funcionamento do sistema gastrointestinal (Doogue & Polasek, 2013).

Quando um fármaco é administrado pela via oral, a sua absorção ao longo do trato gastrointestinal é mediada por vários fatores. Estes incluem a área de absorção, e perfusão sanguínea deste mesmo local, solubilidade em água e a concentração de fármaco que atinge o local de absorção. Para além destas, fatores inerentes à forma farmacêutica, como a velocidade de dissolução (formas sólidas), podem limitar a absorção (Goodman & Gilman's, 2008).

Uma grande percentagem da absorção pelo trato gastrointestinal ocorre através de difusão passiva, favorecendo-se a absorção de moléculas não-ionizadas e lipofílicas. A nível do pH, fármacos que são ácidos fracos vão ser mais facilmente absorvidos no estômago e menos no intestino, e vice-versa nos que são bases fracas, sendo mais facilmente absorvidos no intestino. No entanto, apesar da lipofilia, a absorção vai ser sempre superior ao nível do intestino devido à baixa área de absorção observada no estômago. Outro mecanismo que afeta a biodisponibilidade é o efeito de primeira passagem, no qual uma percentagem do fármaco irá ser metabolizada antes mesmo de entrar na circulação sistémica (Goodman & Gilman's, 2008).

Após absorção, o fármaco vai atingir a corrente sanguínea, através da qual será distribuído por todo o organismo. O coração promove a distribuição do fármaco através das artérias, capilares e de volta através das veias. Quando o fármaco atinge os capilares, pode ser difundido através das suas paredes para o líquido intersticial dos tecidos e/ou órgãos, atingindo células específicas. Este processo, é a etapa da distribuição, podendo ser passivo, ou seja, através de gradientes de concentração, ou promovido através de mecanismos de transporte específicos de cada célula (Abbiati *et al.*, 2016).

A distribuição é afetada por fatores como o teor em lipoproteínas; globulinas; e a ligação a proteínas plasmáticas. Quando estas macromoléculas se ligam ao fármaco, este já não consegue atravessar as paredes do capilar, mantendo-se no sistema circulatório (Heikkinen, Lignet, Cutler, & Parrott, 2015).

Após a distribuição, as moléculas de princípio ativo podem ser sujeitas a reações que as transformam em metabolitos. Aqui, o metabolismo hepático é fulcral pois é este que vai transformar ou não, o princípio ativo em metabolitos para se proceder à excreção (Doogue & Polasek, 2013).

Por último, o princípio ativo vai ser excretado do organismo. A via mais comum é a filtração glomerular que ocorre no rim, passando este para a urina. Aqui, também existem um grande número de fatores que podem influenciar a excreção do fármaco tais como: o peso molecular; a hidrofobicidade e a ionização das moléculas de princípio ativo (Doogue & Polasek, 2013).

Foram criados modelos matemáticos que permitem a análise de todos os processos mencionados e, através desta, prever qual será a ação que determinado fármaco irá ter ao longo de todo o processo de ADME.

Ao nível da terapêutica individualizada, estes modelos para além de reduzirem os custos e o tempo de produção de uma molécula nova, são também importantes para se obterem fármacos preparados para as características reais que irão encontrar no corpo humano.

Já ao nível hospitalar, a utilização de programas de farmacocinética que contêm as fórmulas matemáticas acima referidas, são fulcrais para uma monitorização de terapêutica. Ao nível de terapêutica antibiótica, por exemplo, através desta modelação é possível determinar parâmetros como a AUC, tempo de semi-vida e clearance, que são extremamente úteis para se conseguir administrar uma dosagem correta ao paciente (Abbiati *et al.*, 2016).

2.2 – Grupos alvo da Terapêutica Individualizada

2.2.1 – Faixas etárias

Quando um fármaco é administrado em crianças ou idosos, os parâmetros farmacocinéticos assumem valores diferentes dos observados num adulto. Estes resultados indicam que devem ser feitos estudos em populações de crianças e de idosos. No que diz respeito às crianças, estes estudos levantam um grande número de problemas éticos e práticos devido à necessidade de testes invasivos e a dificuldade em encontrar pacientes para análise (Tod, Jullien, & Pons, 2008).

Nesta população, é importante a utilização de modelos farmacocinéticos de forma a prever o percurso do fármaco e saber qual a dosagem correta que deverá ser administrada (Tod *et al.*, 2008).

Existem vários fatores que influenciam a ADME de um fármaco nas crianças. Ao nível da absorção, as variações de pH ao longo do trato gastrointestinal, mudanças a nível dos transportadores intestinais e enzimas, fazem com que o efeito de primeira passagem do metabolismo hepático esteja condicionado. Na distribuição, a barreira hematoencefálica é mais permeável em crianças do que em adultos, a ligação às proteínas é menos eficaz e existem diferenças no teor de água corporal quando comparado com um adulto. Já a nível do metabolismo, o tamanho do fígado é menor em crianças do que em adultos e as enzimas metabolizadoras de fármacos têm variações ao longo de todo o processo de maturação da criança, sendo necessário ter especial atenção a estes parâmetros (Barrett, Della Casa Alberighi, Läer, & Meibohm, 2012).

Por último, a função renal não se encontra na sua plenitude de desenvolvimento, quer em termos de taxa de filtração glomerular, quer nos mecanismos de absorção tubular e secreção, podendo comprometer a excreção do fármaco (Barrett *et al.*, 2012).

Na população com mais de 65 anos, o processo de envelhecimento envolve alterações no funcionamento de múltiplos sistemas e órgãos, aumentando a suscetibilidade dos idosos ao *stress* e aos fármacos. Porém, devido ao grande número de complicações que ocorrem nesta fase da vida, são também os idosos que tomam o maior número de medicamentos (Klotz, 2009).

Estas duas vertentes, de forma concomitante fazem com que o idoso esteja facilmente exposto a reações adversas e a interações entre fármacos, considerando-se o idoso um paciente de risco (Mallet, Spinewine, & Huang, 2007).

Ao contrário do que acontece nas crianças, já existem estudos metabólicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos realizados nesta faixa etária. Na literatura há registo de interações medicamentosas mais comuns e informação disponível sobre os fármacos e/ou doses mais adequados a idosos com determinadas especificidades, mormente, baixa clearance renal, entre outras, referidas posteriormente.

As características fisiológicas de um idoso são: o pH gástrico aumentado, que pode levar a uma menor absorção de fármaco; um volume de água corporal diminuído, desencadeando um aumento da concentração de fármacos hidrofílicos no plasma; uma diminuição da circulação hepática, que faz com que o efeito de primeira passagem seja menor e uma diminuição da massa do fígado, prejudicial ao metabolismo de certos fármacos (Klotz, 2009).

No que diz respeito à excreção, com o avançar da idade, o rim perde 30% da sua massa bem como 60% dos glomérulos, com consequente diminuição da circulação renal, da secreção tubular e da taxa de filtração glomerular. Isto leva a uma clearance reduzida, concentrações plasmáticas aumentadas e a uma eliminação mais lenta de fármacos excretados pela via renal (Aymanns, Keller, Maus, Hartmann, & Czock, 2010).

Segundo Aymanns *et al.*, (2010), o tempo de semi-vida dos fármacos no idoso encontra-se aumentado em 1.39 vezes, quando comparado com um adulto. Os idosos estão também excecionalmente suscetíveis a fármacos com margem terapêutica estreita, como o lítio e a digoxina, que são mais problemáticos em pacientes com função renal reduzida. Para além disso, outras patologias comuns no idoso como a hipertensão e a diabetes exacerbam as alterações farmacocinéticas.

Do exposto, se compreende a importância de uma terapêutica individualizada nestas duas faixas etárias.

2.2.2 – Doenças raras

Segundo a Comissão Europeia, uma doença rara é uma doença que afeta um número limitado de indivíduos de uma população total, estando este definido como 1 em cada 2000 (European Commission, 2012).

A terapêutica para este tipo de patologias é de difícil obtenção, seja devido à inexistência do fármaco ou à dosagem disponível no mercado não ser a mais correta. Em alguns casos de patologias extremamente raras, é necessário desenvolver um novo fármaco ou modificar um já existente, de modo a cumprir os requisitos necessários para uma terapêutica eficaz.

Um exemplo da modificação de um fármaco para uso numa doença órfã é a tretinoína. A tretinoína é um metabolito da vitamina A, comumente utilizada para tratamento dermatológico da *acne vulgaris*. Em 1995, foi aprovada pela FDA sob a forma farmacêutica de uma cápsula de gelatina mole, para o tratamento da leucemia promielocítica aguda. Estudos comprovaram que esta variante da leucemia estava associada a uma anomalia genética que envolvia os cromossomas 15 e 17, onde existia uma translocação entre os braços longos de ambos. Nesses mesmos estudos, verificou-se que o ácido retinóide (tretinoína) interferia com este mecanismo, levando a uma remissão daquela patologia (Sardana *et al.*, 2011).

Outro exemplo de reaproveitamento de fármacos para o tratamento de doenças órfãs é o caso da talidomida. A talidomida foi utilizada como sedativo mas teve de ser retirada do mercado devido à embriotoxicidade que apresentava. Acabou anos mais tarde por ser utilizada de novo, quando foi descoberto que esta molécula traz efeitos benéficos no tratamento do eritema nodoso leproso, uma doença órfã (Valente & Vieira, 2010).

Nesta área das doenças raras, têm-se verificado avanços, que paulatinamente proporcionam terapêuticas adequadas, sem custos agravados para a indústria e diminuindo o tempo de espera a que o paciente está sujeito.

2.2.2.1 - Enquadramento das doenças raras na Europa e em Portugal

Segundo o relatório europeu sobre doenças órfãs, (European Commission, 2012), o número estimado de doentes portadores de doença órfã identificados em território europeu está compreendido entre os 27 e os 36 milhões de pessoas.

Desde o ano 2000, que todos os potenciais fármacos destinados a doenças órfãs, envolvendo portanto a aplicação de uma terapêutica individualizada, podem ser registados no COMP (Committee for Orphan Medicinal Products). Este comité europeu levou a um avanço no número de registos de fármacos, sendo que no ano 2008 a percentagem de registos feitos neste comité já equivalia a 58% dos registos feitos a nível mundial. A tendência tem sido crescente a nível geral europeu, (europa a 18¹), havendo poucas exceções. A França e a Alemanha encabeçam esta lista, devido ao maior número populacional e à variedade da indústria farmacêutica presente. No ponto oposto do espectro, encontramos países como o Luxemburgo, Irlanda e Portugal, que não contribuíram para nenhum registo de medicação para doenças órfãs (Schey *et al.*, 2011).

Estes dados são facilmente justificáveis, pela disparidade populacional existente e pela menor quantidade de indústria farmacêutica presente nestes países de menor dimensão, possuindo menos capacidade de investimento do que as empresas presentes em países de maior dimensão.

A nível de planeamento governamental para apoio a doentes portadores destas doenças, no primeiro trimestre de 2014 já 16 Estados-Membros, tinham planos nacionais, sendo Portugal um deles, havendo outros 7 que estão num estado avançado de preparação para colocar planos em ação. No entanto, os planos variam de Estado-Membro para Estado-Membro. Grande parte dos estados não tem um orçamento específico para doenças órfãs, como é o caso de Portugal que, devido à crise económica, inclui estas doenças no orçamento geral para a saúde. Já outra variação é o critério de inclusão de certas doenças na designação de doença órfã. Seis países europeus, incluindo Portugal, não reconhecem as doenças infecciosas como sendo doenças órfãs (European Commission, 2012).

A nível de custos, apesar de haver um crescimento regular do número de registos durante a última década, o encargo para cada governo continua a ser elevado, variando entre

¹ Na recolha destes dados foram utilizados apenas 18 países Europeus, (AT, BE, CY, DE, EE, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MT, NE, PT, SK, SL), visto apresentarem mercados com abordagens mais homogéneas aos medicamentos órfãos.

1251€ e 407.631€ para cada paciente, cujo valor médio é de 32.242€, sendo que a nível europeu, tal como a **Figura 1** demonstra, o dispêndio realizado em terapêutica individualizada para doenças órfãs foi de 143 milhões de euros, tendo estabilizado nos anos seguintes nos 110 milhões de euros (Schey *et al.*, 2011).

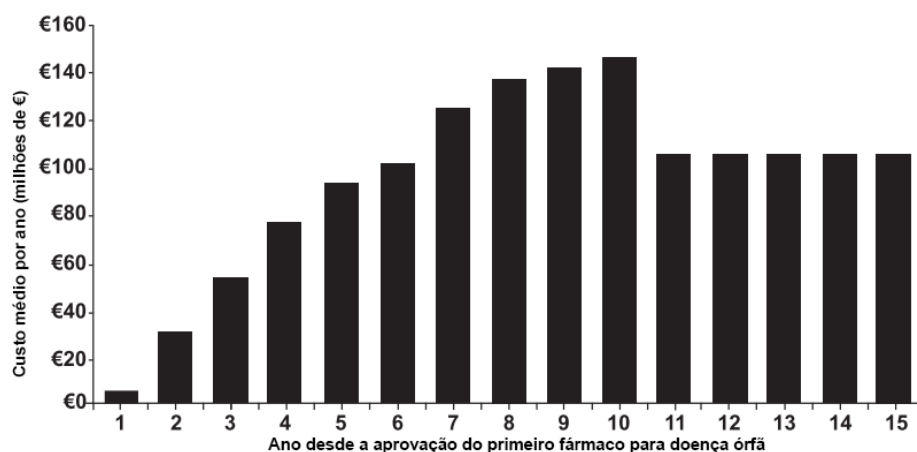


Figura 1 - Custo médio anual por doença órfã durante o período de prescrição. Adaptado de Schey *et al.*, (2011)

3. Aspetos Farmacocinéticos: modelação de parâmetros segundo a fisiologia (PBPK)

Como anteriormente foi referido, existem vários parâmetros e processos que influenciam a ação do fármaco no organismo, havendo necessidade de prever a ação que o fármaco irá ter após a sua administração. Para tal, são utilizados modelos matemáticos que permitem prever as concentrações em determinados tempos, através de dados obtidos previamente.

Os modelos existentes começaram por ser compartimentais e, destes, o modelo monocompartimental, em que assumem o corpo humano como um espaço único, no qual o fármaco é administrado e do qual é excretado, era o mais utilizado, pela sua enorme simplicidade. Porém, esta vantagem é simultaneamente um problema pois não é possível estabelecer uma correlação com um organismo real. Consequentemente, a utilização destes modelos acarretava a necessidade da realização de estudos aprofundados em animais e em humanos, o que aumentava os custos de produção do fármaco e desencadeia possíveis problemas éticos (Bois, Jamei, & Clewell, 2010).

Para além disso, no modelo monocompartimental assume-se uma distribuição homogénea e rápida para todos os tecidos e órgãos do organismo, o que representa mais uma limitação, pois existem diferentes tecidos e órgãos que vão ter maior ou menor concentração de fármaco. Estes modelos compartimentais não representam espaços fisiológicos reais (Abbiati *et al.*, 2016).

Foram então, desenvolvidos métodos em que a farmacocinética se baseava em dados fisiológicos, de modo a tentar aumentar a similaridade com o que acontece no organismo humano e tentar reproduzir os processos que nele ocorrem. Estes modelos são os chamados modelos PBPK, modelos farmacocinéticos de base fisiológica. Aqui, os compartimentos são tecidos e órgãos reais, sendo os seus volumes, os observados no corpo humano (Espíe, Tytgat, Sargentini-Maier, Poggesi, & Watelet, 2009).

Para se utilizar um modelo deste género é necessário conhecer algumas características anatomofisiológicas tais como: a permeabilidade das membranas; o débito sanguíneo; a dimensão do órgão e a afinidade do princípio ativo para o tecido. Juntando estas características às propriedades físico-químicas do princípio ativo, é possível elaborar um modelo farmacocinético com compartimentos que mimetizam os órgãos e tecidos por onde o fármaco se distribui (Bois *et al.*, 2010).

Os modelos compartimentais são modelos empíricos, ao invés dos modelos PBPK que são modelos mecanísticos. Isto significa que os primeiros se cingem a obter valores de concentração vs tempo, enquanto os modelos PBPK são baseados na fisiologia do organismo e nas propriedades físico-químicas do fármaco. Qualquer alteração fisiológica irá perturbar o funcionamento de outras zonas do organismo, levando a alterações da farmacocinética (Laínez *et al.*, 2011).

Por exemplo, caso se altere alguma das características acima mencionadas, podem ser desencadeados mecanismos fisiológicos que levam a uma alteração da clearance. Assim, são utilizados os modelos PBPK baseados na estrutura anatômica do organismo (**Figura 2**).

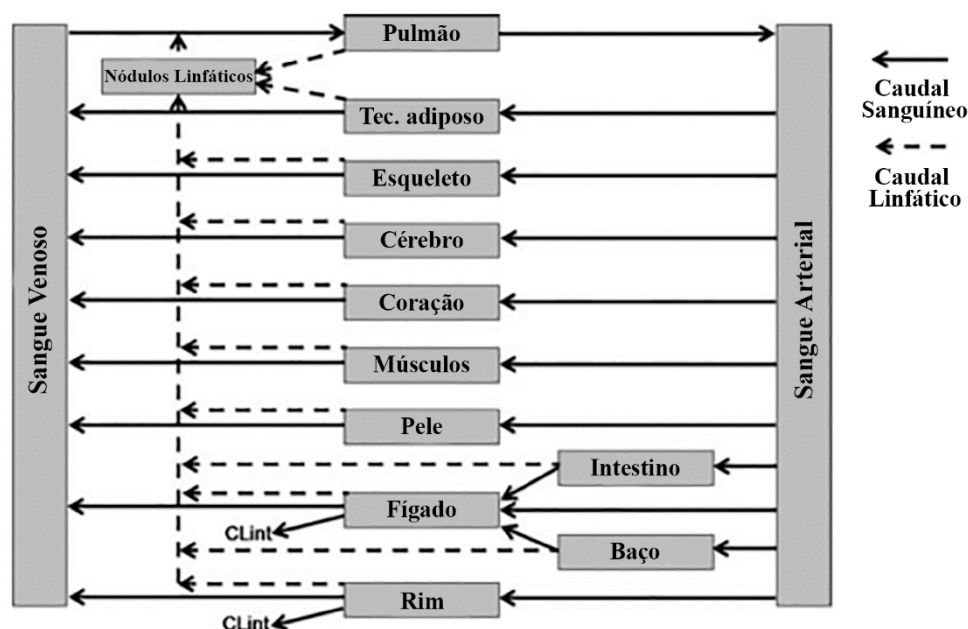


Figura 2- Esquema de um modelo PBPK. Adaptado de Jones, Mayawala, & Poulin, (2013)

A utilização destes modelos PBPK traz consigo um grande número de vantagens. São definidos por uma série de equações, que funcionam como um método quantitativo através das quais a absorção, distribuição, metabolização e excreção podem ser avaliadas (Jones *et al.*, 2013). Isto faz com que seja possível diminuir o tempo de desenvolvimento de um fármaco, minorar os seus custos de produção, devido à redução do número de ensaios a realizar tanto em animais, como em humanos (Abbiati *et al.*, 2016).

Porém, inicialmente os modelos utilizados continham um número elevado de compartimentos e, apesar de serem modelos que descreviam a totalidade do corpo,

acabavam por ser matematicamente pesados, pelo número de equações diferenciais e parâmetros que possuíam. Isto é, devido à necessidade de incluir tantos parâmetros quanto os órgãos pelos quais o fármaco se distribui. Posto isto, um grande objetivo da modelação farmacocinética tem sido simplificar os modelos PBPK, diminuindo a complexidade mas mantendo a consistência fisiológica (Abbiati *et al.*, 2016).

A nível matemático, as equações diferenciais que formam este tipo de modelos incorporam três classes de parâmetros: fisiológicos; físico-químicos e bioquímicos. Os parâmetros fisiológicos são o peso corporal, o volume tecidular, *output* cardíaco e a perfusão tecidular. Os parâmetros fisiológicos podem aumentar ou diminuir em número, consoante o modelo farmacocinético a aplicar. Caso seja um fármaco administrado por via oral, os parâmetros fisiológicos a incluir no modelo farmacocinético, serão ligeiramente diferentes dos parâmetros a incluir caso o fármaco seja administrado por via parentérica (Barrett *et al.*, 2012).

As equações não lineares são utilizadas para processos não lineares em tecidos/órgãos particulares. Por exemplo, o metabolismo é um dos processos em que a cinética pode ser não linear, comumente do tipo Michaelis-Menten. Podem também ser utilizadas equações derivadas quando são assumidos modelos de dispersão farmacológica nos tecidos.

Porém, grande parte dos modelos PBPK emprega sistemas de equações diferenciais de natureza linear que utilizam certos parâmetros como fator limitante (perfusão, permeabilidade).

Atualmente, são utilizados programas que resolvem automaticamente as fórmulas onde, após inserção dos valores a interpretar, são obtidos gráficos e parâmetros farmacocinéticos necessários para avaliar a terapêutica (Abbiati *et al.*, 2016).

Segundo Jones, Gardner, & Watson, (2009) a modelação farmacocinética já é aplicada no ramo farmacêutico no desenvolvimento de fármacos de modo a determinar as dinâmicas da concentração de fármaco no sangue, no entanto, até recentemente, o uso de modelação baseada em dados fisiológicos (PBPK) só era utilizada nestas situações específicas devido ao elevado número de dados necessários. Com a realização de previsões do metabolismo hepático e distribuição tecidular estes modelos tornaram-se mais viáveis (Jones *et al.*, 2012).

3.1 – Modelação Bayesiana

A modelação PBPK não analisa corretamente a variabilidade interindividual, havendo assim a necessidade de recorrer a alternativas que o façam. A utilização de simulações populacionais, através da modelação bayesiana é uma das mais preponderantes.

A estatística bayesiana é baseada no teorema de Bayes (**Figura 3**), que consiste numa forma de combinar informação escassa retirada de um paciente, com a informação contida em bases de dados, de modo a inferir a variabilidade de parâmetros e consequentemente a variabilidade farmacocinética *a posteriori* (Gelman, Carlin, Stern, & Rubin, 2004).

$$p(\theta|D) = \frac{p(D|\theta) \cdot p(\theta)}{p(D)}$$

Figura 3 - Teorema de Bayes. $p(\theta)$ e $p(D)$ – probabilidade a priori de θ e D . $p(\theta|D)$ e $p(D|\theta)$ são probabilidades a posteriori de θ condicional a D e de D condicional a θ , respetivamente.

A maior vantagem que este tipo de análise estatística apresenta, é de requerer a utilização de poucos dados do paciente para se obter uma previsão verosímil. Este tipo de estatística baseia-se na ideia de definir parâmetros desconhecidos como variáveis aleatórias, em contraste com o método comum de abordar estatísticas, onde os parâmetros são definidos como constantes fixas desconhecidas (Gelman *et al.*, 2004).

No teorema de Bayes, o conhecimento prévio sobre os parâmetros desconhecidos é chamado distribuição posterior. No entanto, determinar a distribuição posterior é muito difícil através de modelos não lineares tendo em conta o número de parâmetros a serem definidos simultaneamente. Para tal, comumente utilizam-se métodos numéricos como o Markov-chain Monte-Carlo (Krauss *et al.*, 2013).

Através de uma análise intensiva dos parâmetros contidos na distribuição posterior, é possível observar a variabilidade interindividual e grupos de pacientes, permitindo a identificação de grupos homogêneos (Espíe *et al.*, 2009).

A estatística bayesiana já é utilizada em conjunto com a modelação PBPK no âmbito da toxicologia e da farmacocinética populacional. No entanto, os modelos utilizados até agora são relativamente pequenos, contendo apenas um grupo reduzido de órgãos e tecidos, e raramente é utilizado um modelo que englobe todo o organismo. Ao utilizar um

modelo que contenha todo o organismo, através da estatística bayesiana pode-se obter uma caracterização de populações especiais com reações específicas a diferentes fármacos (**Figura 4**).

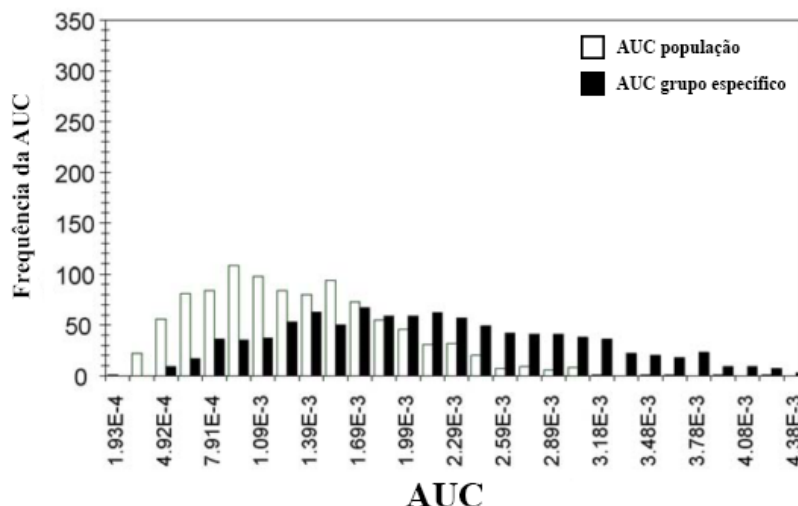


Figura 4- AUC da exposição ao paraoxon (pesticida) na população em geral vs AUC do paraoxon num grupo homogêneo. Adaptado de Bois *et al.*, (2010)

A utilização destes modelos PBPK de corpo completo em conjunto com a estatística Bayesiana, permite a inferência direta de informação fisiológica e específica do princípio ativo, como a variabilidade no volume dos órgãos e a incerteza na lipofilia do fármaco. Assim, as principais causas de variabilidade na farmacocinética podem ser quantificadas através da análise da distribuição posterior (Krauss *et al.*, 2013).

Tal como referido no ponto anterior, os modelos PBPK podem ser parametrizados para indivíduos com parâmetros antropométricos como: a idade; sexo; peso ou altura. Cada modelo assume que, cada grupo de indivíduos com a mesma antropometria, têm também a mesma parametrização. Ainda assim, mesmo dentro de grupos definidos de pacientes, parâmetros como o volume dos órgãos ou caudal sanguíneo, podem ter variações significativas de indivíduo para indivíduo. Para além disso, parâmetros específicos de determinada substância estão sempre sujeitos a incertezas pois são definidos *ex vivo* (Espíe *et al.*, 2009).

Existem então dois tipos de parâmetros, os parâmetros globais que são os específicos de cada substância, ou seja, lineares para todos os pacientes, e os parâmetros individuais que têm que ser randomizados separadamente em cada paciente (Krauss *et al.*, 2013).

A variabilidade nos parâmetros individuais e a incerteza nos parâmetros globais influenciam a farmacocinética dos compostos endógenos e exógenos num organismo. A incerteza pode ser reduzida aumentando o número de ensaios ou através da utilização de condições experimentais otimizadas. No entanto, a variabilidade interindividual é uma característica que não pode ser reduzida (Krauss *et al.*, 2013).

A inferência bayesiana, tem aqui o papel de analisar estatisticamente os valores obtidos através da modelação PBPK e com estes valores obter uma simulação completa dos parâmetros farmacocinéticos, que fármaco específico irá ter quando administrado em determinado paciente.

Um exemplo deste tipo de inferência utilizando um modelo PBPK com todo o organismo humano foi realizado por Krauss *et al.* (2013) onde foi analisada a variabilidade da farmacocinética da pravastatina num grupo de pacientes.

Neste estudo, foram realizadas várias simulações com o intuito de demonstrar que esta inferência obtém valores mais confiáveis do que a utilização de estatística linear. Estas simulações foram posteriormente comparadas com resultados experimentais, sendo também analisada a capacidade de estratificação de pacientes por grupos com parâmetros similares (**Figura 5**). Os resultados obtidos foram positivos para ambos, realçando que com este método, aliado a modelos fisiológicos de corpo completo, tem uma elevada capacidade de extrapolação de dados tanto para possíveis candidatos a determinada terapêutica, como para a população em geral (Krauss *et al.*, 2013).

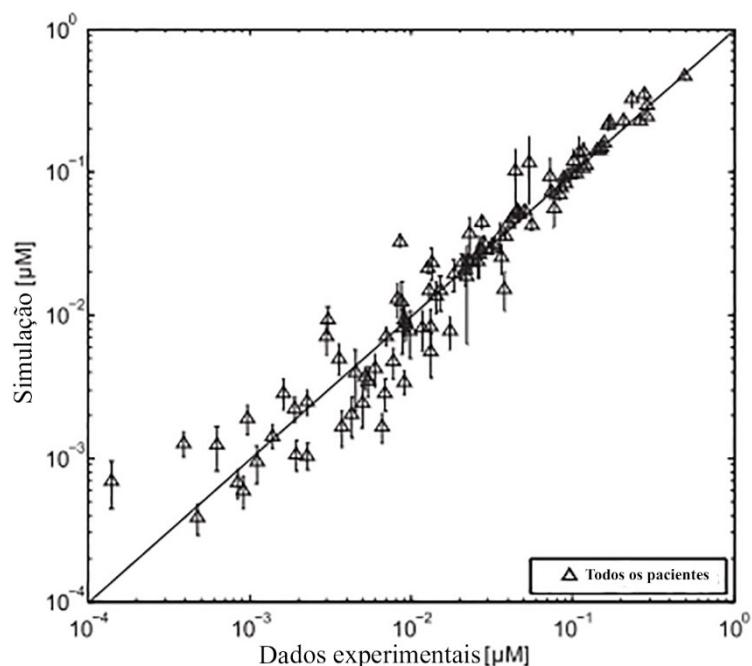


Figura 5 - Correlação entre valores médios previstos e dados experimentais. Adaptado de Krauss *et al.*, (2013)

A nível da terapêutica individualizada, a utilização do método Bayesiano é eficaz na determinação de um regime terapêutico personalizado, em fármacos em que a farmacocinética varia de paciente para paciente. Este método é também útil ao nível das doenças órfãs pois, tal como mencionado anteriormente, uma das grandes vantagens que apresenta é a necessidade de poucas amostras por parte do paciente, onde a farmacocinética foi analisada para se obter uma previsão acertada de como será a sua resposta perante determinado fármaco (Laínez *et al.*, 2011).

Posto isto, a inferência Bayesiana aliada à modelação PBPK é uma ferramenta eficaz não só por ser ideal para o desenvolvimento de novos fármacos, mas porque acaba também por demonstrar a fragilidade que o sistema atual tem perante a variabilidade interpessoal, onde a terapêutica recomendada para certa patologia, acaba por não atingir os valores terapêuticos desejados. Este método pode ser também utilizado ao nível da otimização de terapêutica, onde é possível simular esquemas terapêuticos objetivo de selecionar o mais indicado (Laínez *et al.*, 2011).

4. Produção de medicamentos pela indústria através do PBPK

No passado, uma das falhas no desenvolvimento de um novo fármaco era o seu fraco perfil farmacocinético. Quando começaram a ser publicados estudos com ensaios realizados através de modelação PBPK a indústria mostrou-se relutante quanto aos resultados. À medida que este tipo de modelação foi avançando e a margem de erro foi diminuindo, a indústria farmacêutica foi-se mostrando cada vez mais interessada. Através do PBPK era possível fazer simulações farmacocinéticas e facilitar a decisão e a gestão de todas as fases de desenvolvimento de fármacos, diminuindo simultaneamente os custos inerentes à criação dos mesmos (Rowland, Peck, & Tucker, 2011).

Nos processos iniciais de desenvolvimento de um fármaco é utilizada uma farmacocinética básica em conjunto com toxicologia para separar as moléculas desejáveis das não desejáveis. Ao haver mais investimento nesta fase existem melhoras nas previsões das propriedades físico-químicas, diminuindo o número de moléculas a simular e aumentando a exatidão da previsão realizada mais tarde pela modelação PBPK (Espíe *et al.*, 2009).

A maior problemática que a utilização destes modelos nas fases iniciais de desenvolvimento de um fármaco acarreta é a derivação dos parâmetros. Na administração intravenosa, um dos casos mais simples, são representados por coeficientes de partição entre o plasma/sangue e o tecido, providenciando informação sobre a distribuição do fármaco e a clearance *in vivo*. Estes coeficientes de partição eram derivados experimentalmente através da concentração de fármaco tanto no plasma como nos tecidos, no entanto era um processo moroso e impossível em humanos. Como tal eram realizados estes ensaios em animais e depois, através de alometria, eram estipulados os valores que iriam assumir no corpo humano (Espíe *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2012).

A alometria assenta no princípio de que a diferença entre a farmacocinética de um humano e um mamífero se deve ao tamanho. No entanto, à medida que foram ocorrendo avanços na farmacocinética foi possível observar que existiam diferenças drásticas entre o organismo de um humano e o organismo de um mamífero. As diferenças mais importantes são as variações ao nível da atividade e especificidade da metabolização do princípio ativo, processos de transporte e absorção gastrointestinal. Estas vão desencadear imprecisões entre as previsões feitas por alometria e os ensaios experimentais realizados em organismos humanos (Parrott, Paquereau, Coassolo, & Lavé, 2005).

A alometria é falível, nomeadamente ao nível da previsão correta das concentrações plasmáticas, prejudicando o estabelecimento de um regime posológico adequado. Isto deve-se ao facto da clearance ser combinada com um único valor para a distribuição, que é o volume de distribuição, o que conduz a uma eliminação monoexponencial. Na prática, o que se observa é que as curvas farmacocinéticas são polifásicas (Rowland *et al.*, 2011).

Em contraste, o PBPK pode ser utilizado para prever com precisão uma concentração plasmática a qualquer hora após a toma do fármaco, independentemente da variação interpessoal e das complexidades da administração por via oral. Adicionalmente, são apenas necessários, para além da clearance renal, valores como a metabolização *in vitro* do fármaco e informação sobre os transportadores, conjugados com a informação físico-química (**Figura 6**) (Espíe *et al.*, 2009).

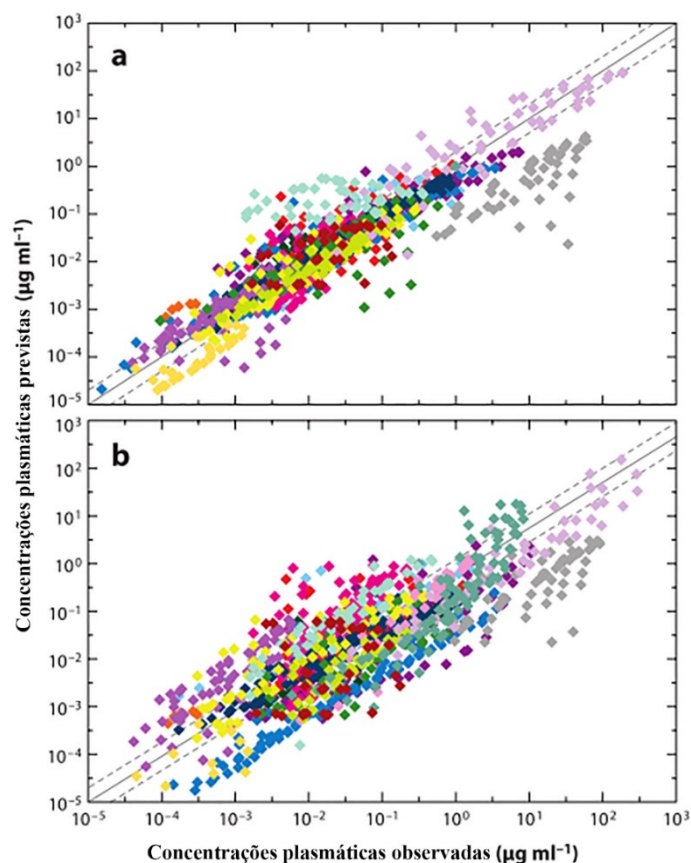


Figura 6- Comparação entre as concentrações plasmáticas de 19 compostos com aquelas previstas através de modelação PBPK (a) e alometria (b). Adaptado de Rowland *et al.*, (2011).

Na fase de *screening*, determinar a absorção tem prioridade, de modo a ser prevista a biodisponibilidade que o fármaco irá ter no organismo humano. Para tal, a indústria farmacêutica utiliza uma modelação PBPK que tem em conta os processos de absorção

através da estimativa *in vitro* e *in silico* de parâmetros biofarmacêuticos (Espíe *et al.*, 2009).

Na administração oral, a absorção é obtida através de subprocessos, tais como a libertação no lúmen intestinal, *uptake* do lúmen intestinal e metabolismo durante o efeito de primeira passagem. Estes subprocessos são, por sua vez, dependentes de um leque de fatores fisiológicos e propriedades específicas de cada fármaco. Para se obter uma modelação correta do sistema gastrointestinal, a indústria farmacêutica aumentou a complexidade dos modelos até então existentes, segregando este sistema em diversos compartimentos. Com esta separação podem ser incluídos todos os parâmetros cinéticos que ocorrem entre os diversos órgãos envolvidos no processo de absorção. Os parâmetros que vão então ser medidos *in vitro* são a permeabilidade, solubilidade e pKa e, com estes, estudar e definir os fatores que afetam a biodisponibilidade do fármaco para ser melhorada a sua formulação (Figura 7).

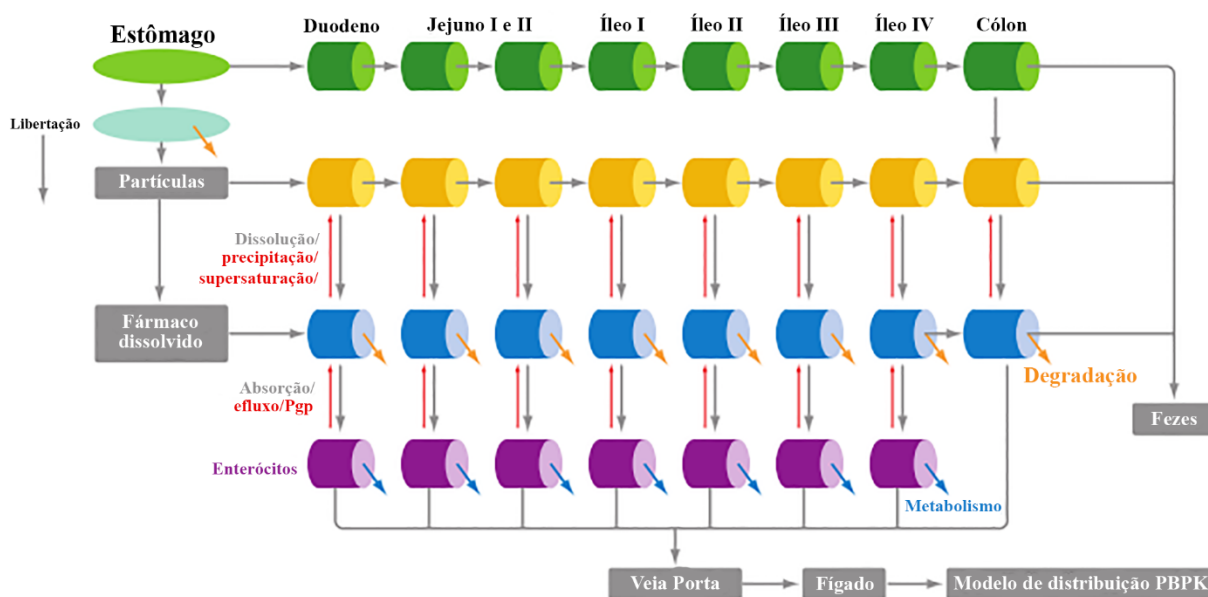


Figura 7- Modelo ADAM (advanced dissolution, absorption and metabolism) utilizado para administração por via oral. Adaptado de Rowland *et al.*, (2011).

Na fase pré-clínica, a farmacocinética geral, tanto dos animais como dos humanos que vão ser utilizados em ensaios pode ser prevista através de modelação PBPK. Através desta é possível ter em conta diferenças entre os transportadores específicos de cada tecido e locais de ligação. Além disso, através desta modelação, é possível simular as

concentrações, em determinado tempo, nos órgãos principais, antecipando possíveis acumulações de fármaco e indicando quais as zonas anatómicas que devem ser sujeitas a ensaios mais específicos (Parrott *et al.*, 2005).

Estas avaliações através do PBPK vão providenciar informação crítica sobre os parâmetros de potência e segurança do fármaco e, fazer o elo de ligação entre os ensaios realizados *in vitro* e os que irão ser realizados *in vivo*. A viabilidade deste método foi comprovada por vários estudos realizados por, Jones *et al.*, (2009), (2012); Parrott, Paquereau, Coassolo, & Lavé, (2005), onde todos concluíram que a modelação PBPK era mais efetiva e com menos percentagem de erros do que os métodos previamente utilizados.

Na fase clínica, ao princípio os ensaios clínicos são conduzidos numa população saudável reduzida. Os parâmetros fisiológicos e demográficos podem variar entre a população utilizada nos ensaios clínicos e a população alvo para esta terapêutica, devido a perfis genéticos ou à utilização concomitante de outra terapêutica. Aqui, a modelação PBPK é útil na análise realizada entre a população estudada e a população alvo, podendo ser também feita uma extrapolação de dados para várias zonas demográficas e etnias (Rowland *et al.*, 2011).

Um exemplo deste uso é a utilização da modelação PBPK no *design* de fármacos pediátricos, onde através desta, se consegue garantir tempos de recolha de sangue eficientes, maximização do efeito terapêutico e com isto reduzir o número de crianças necessárias para o ensaio. Para além disso, tal como foi previamente mencionado, pode ser utilizada esta modelação para fazer estipulação de parâmetros com mais exatidão do que através dos métodos previamente utilizados (alometria), sendo possível prever os processos farmacológicos que vão acontecer em neonatais, bebés e crianças (Espíe *et al.*, 2009).

Outra utilização que esta modelação possui é a de previsão de efeitos que a alimentação poderá vir a ter no processamento do fármaco. Aqui, os modelos distinguiram com precisão os efeitos que diferentes tipos de alimentação provocam na farmacocinética (Bois *et al.*, 2010).

A indústria farmacêutica utiliza também, a modelação PBPK em situações em que existem problemas éticos com qualquer ensaio experimental. Por exemplo, em estudos realizados com os derivados do ácido retinóide. A FDA requisitou que fossem conduzidos

através de simulação PBPK pois havia suspeitas de que a aplicação tópica deste princípio ativo poderia ter efeitos teratogénicos (Barrett *et al.*, 2012).

Por último, esta modelação pode também ser utilizada na previsão de interações farmacológicas. Isto é possível pois, através de alterações na AUC, a competição por enzimas metabolizadoras pode ser detetada (Rowland *et al.*, 2011).

Um componente importante da modelação PBPK que permite uma fácil resolução das equações matemáticas são os *softwares* concebidos para o efeito. Apesar deste tipo de *software* existir já há largos anos e, em grande parte, ser *open-source*, só mais recentemente é que a indústria farmacêutica se começou a mostrar interessada em adquirir e desenvolver estas ferramentas. Este desinteresse era, maioritariamente justificado pela falta de bases de dados fisiológicos, bioquímicos e relativos a fármacos. No entanto, nos últimos anos tem ocorrido um grande desenvolvimento nesta área, colmatando estas deficiências (Rowland *et al.*, 2011).

Com a indústria a tomar as rédeas do desenvolvimento desta área, têm surgido cada vez mais *softwares* indicados especificamente para passos específicos como I&D. Alguns pontos importantes que a indústria fez questão de incluir nos modelos que utiliza, são uma complexidade aumentada, de forma a conseguir fazer uma aplicação ótima com margens de erro mínimas, bem como transparência, no que diz respeito a previsões e métodos. Isto acaba por ir no sentido oposto do que foi mencionado no ponto anterior. A comunidade científica tenta simplificar estes modelos de modo a serem utilizados de forma mais comum e com menos sobrecarga matemática, ao invés da indústria que tenta aumentar a complexidade, diminuindo a margem de erro (Espíe *et al.*, 2009).

Ao nível das doenças órfãs, a indústria farmacêutica utiliza estes métodos quantitativos como um ponto fulcral de análise durante todas as fases de desenvolvimento de um fármaco. A modelação computacional e a simulação de ensaios clínicos são utilizados como forma de análise e otimização de terapêutica. Este tipo de procedimentos permitem analisar *designs* de moléculas inovadoras, maximizar o tempo de estudo e, tornar viáveis ensaios clínicos que de outra maneira seriam impossíveis (ex. pouca população para estudo).

Para esta simulação ser realizada de forma eficiente é utilizada a modelação PBPK que, tal como mencionado acima, vai ser crucial para identificar e incorporar as variações interpessoais e todas as outras diversas características específicas de cada fármaco e

patologia em estudo, sem a necessidade da realização de ensaios clínicos. Isto possibilita a reformulação/criação de novos fármacos, com constituintes indicados para uma patologia incomum e para uma população específica.

5. A farmacocinética e os medicamentos órfãos

Através dos métodos anteriormente referidos, a farmacocinética pode ser utilizada de diversas formas, com o intuito de se obter uma terapêutica adequada que cumpra todos os requisitos necessários a determinados indivíduos. Virando o foco para as doenças órfãs, é possível observar que a farmacocinética é um dos processos mais importantes para a obtenção de uma terapêutica que, muitas vezes não existe ou, quando existe, não atinge os valores terapêuticos pretendidos.

A indústria farmacêutica utiliza vários métodos para atingir efeito terapêutico, (com o mínimo de toxicidade), no desenvolvimento de medicamentos órfãos, nomeadamente, a utilização de formas farmacêuticas alternativas às do mercado, com vista a uma melhor biodisponibilidade; ou a alteração da dosagem.

Referem-se seguidamente alguns exemplos que evidenciam o papel preponderante desta utilização da farmacocinética no desenvolvimento e/ou na otimização de determinadas terapêuticas, por parte da indústria.

5.1 – Sildenafil e Bosentano como tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

O Sildenafil é uma molécula tipicamente utilizada no tratamento da disfunção erétil. Recentemente este fármaco começou a ser utilizado no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, seja de forma isolada ou com adjuvantes terapêuticos (Ghofrani, Osterloh, & Grimminger, 2006).

Segundo Girerd & Montani, (2015), a hipertensão arterial pulmonar é uma doença órfã, com uma incidência de 1-9 em cada 100.000 pessoas e compreende um grupo de doenças vasculares que resultam numa tensão arterial pulmonar elevada. Esta patologia é caracterizada por uma vasoconstrição, trombose local e remodelação vascular do pulmão, desencadeando numa hipertrofia e possível falha do ventrículo direito, tendo como possível consequência a morte.

Atualmente, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar existem 3 classes de medicamentos que se encontram aprovados tanto na Europa como nos Estados Unidos da América: os análogos da prostaciclina; os antagonistas dos recetores da endotelina (bosentano entre outros); e os inibidores da endotelina (sildenafil entre outros). A terapêutica atual, apesar de apresentar resultados, não é a ideal, pois a doença tem incidência ao nível da hemodinâmica dos vasos mais pequenos e tanto o sildenafil como o bosentano se focam numa vasodilatação pulmonar generalizada (Renard, Bouillon, Zhou, Flesch, & Quinn, 2015).

Segundo Burgess, Hoogkamer, Collings, & Dingemanse, (2008) a dosagem regular de sildenafil utilizada num paciente com Hipertensão Arterial Pulmonar é da ordem dos 20mg de 8 em 8 horas atingindo, segundo o PBPK, picos séricos de concentração (500mg/ml) ao fim de 6 dias, sendo estes valores obtidos com tratamento realizado em monoterapia.

Uma das hipóteses colocadas, aquando do tratamento desta doença é a realização de terapêutica concomitante, juntando o Sildenafil ao Bosentano para se obterem efeitos terapêuticos mais acentuados. No entanto, após testes, foi observado que a terapêutica realizada não refletia os objetivos, ficando muito aquém do que tinha sido previsto (McLaughlin *et al.*, 2015).

Em estudos farmacocinéticos realizados por Burgess *et al.*, (2008); Paul, Gibbs, Boobis, Abbas, & Wilkins, (2005); Renard *et al.*, (2015) foi possível observar que as concentrações plasmáticas de sildenafil se encontravam significativamente reduzidas na presença de bosentano. O pico de concentração em estado estacionário, que antes era de cerca de 450mg/ml, em monoterapia, passara para aproximadamente 220 mg/ml em terapêutica concomitante (**Figura 8**).

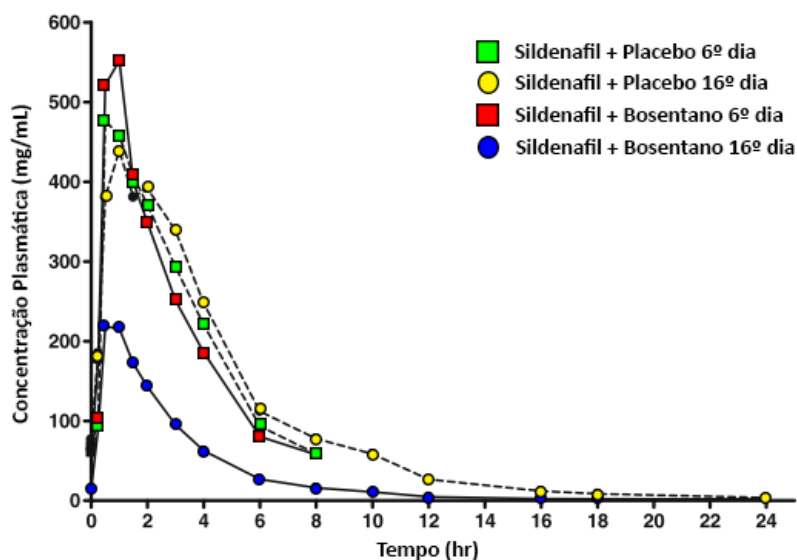


Figura 8 - Média aritmética das concentrações plasmáticas de sildenafil ao 6º e 16º dia de terapêutica. Adaptado de Burgess *et al.*, (2008)

Esta alteração de valores é causada pelo bosentano que é um fármaco hepatotóxico, induzindo a ação das enzimas CYP3A4 e CYP2C9, sendo o sildenafil metabolizado maioritariamente pela CYP3A4 (Burgess *et al.*, 2008).

Por outro lado, os valores de concentrações séricas de bosentano, observados aquando da toma concomitante de sildenafil com bosentano, apresentam-se aumentados, sendo que o valor em monoterapia é da ordem dos 800mg/ml e, quando tomado juntamente com sildenafil tem valores próximos dos 1400mg/ml (**Figura 9**).

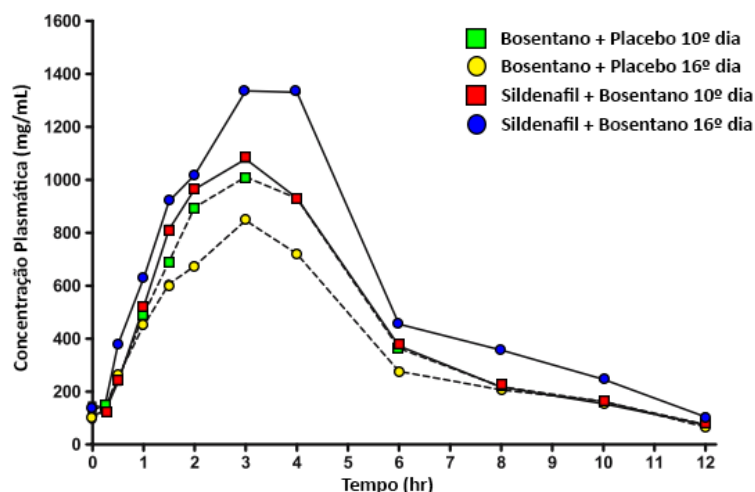


Figura 9- Média aritmética das concentrações plasmáticas de bosentano ao 6º e 16º dia de terapêutica. Adaptado de Burgess *et al.*, (2008)

Através desta análise, é possível observar a importância da interpretação dos parâmetros farmacocinéticos pois vão refletir matematicamente o que ocorre no organismo. Com estes parâmetros foi feito um seguimento cuidadoso da terapêutica fornecida aos pacientes que sofrem de Hipertensão Arterial Pulmonar, sendo estes estudos realizados em vários grupos com características diferentes. Através de modelação PBPK conseguiu-se estipular uma dosagem correta para cada grupo de pacientes, consoante a sua variação genética e ambiental (McLaughlin *et al.*, 2015).

Neste estudo, a farmacocinética foi utilizada com o âmbito da adaptação das dosagens de sildenafil com bosentano, no entanto, existem várias outras utilizações para a farmacocinética no âmbito das doenças órfãs, sempre com o intuito de otimizar a terapêutica.

5.2 – Tacrolímus no tratamento da Cistite Hemorrágica

A Cistite é uma inflamação crónica da bexiga que vai desencadear variados sintomas relacionados com a zona pélvica, nomeadamente dor crónica, noctúria e poliúria. Existem várias opções de tratamento, tais como o ácido hialurónico, amitriptilina, imunossuppressores e anestésicos tópicos (Janicki, Chancellor, Kaufman, Gruber, & Chancellor, 2016).

A cistite hemorrágica é uma doença rara, que segundo Janicki *et al.*, (2016): “É resultante de uma inflamação e sangramento crónico da bexiga, podendo ser causada por quimioterapia, terapia por radiação ou infeções.” No entanto, existe uma grande variedade de sintomas, oscilando de sintomas ligeiramente irritativos aliados a hematúria apenas visível ao microscópio ou, no extremo oposto, sintomas severos, como retenção urinária e hemorragia grave, havendo necessidade de transfusões de sangue ou até uma cirurgia de urgência (Dave, Chaus, Chancellor, Lajness, & Peters, 2015; Johnston *et al.*, 2016).

A radiação, por exemplo, é usada comumente como forma de combate o cancro, seja ele da próstata, da bexiga, útero e do cólon. No entanto, para além dos efeitos antineoplásicos que a radiação apresenta, esta tem também efeitos residuais que provocam um inchaço e friabilidade na mucosa da bexiga (Dave *et al.*, 2015).

Atualmente, não existem tratamentos aprovados, e terapias como o oxigénio hiperbárico têm pouco efeito em grande parte da população de pacientes (Nirmal *et al.*, 2013).

Existem terapêuticas como o tacrolímus que são usadas como tratamento sintomático. O tacrolímus é um agente imunossupressor hidrofóbico que vai interferir com as células T interleucina-2 dependentes, originando um efeito inibitório direto na imunidade celular. Porém, é pouco utilizado a nível sistémico devido à elevada incidência de efeitos adversos que acarreta, tais como nefrotoxicidade e hipertensão (Nirmal *et al.*, 2013).

A nível da cistite hemorrágica, o tacrolímus é normalmente usado de forma intravesical, ou seja, aplicado diretamente na bexiga, de forma a minimizar a sua ação sistémica (Dave *et al.*, 2015).

No entanto, o tacrolímus apresenta uma distribuição fraca a nível da bexiga, devido à sua hidrofobia e consequente fraca solubilidade em água. Para tal, começaram a ser desenvolvidos possíveis mecanismos para veicular o fármaco mais efetivamente ao local

de ação, impedindo-o de obter ação sistêmica, i.e. impedindo-o de atingir concentrações séricas elevadas (Nirmal *et al.*, 2013).

Um dos mecanismos que se mostrou bem-sucedido foi a introdução da molécula de tacrolímus em lipossomas. Os lipossomas são constituídos por camadas fosfolipídicas separadas por compartimentos aquosos, podendo servir como transportador para fármacos, devido à sua facilidade em serem absorvidos pela superfície celular e fundirem-se com as mesmas. É também, esta capacidade dos lipossomas que faz com que este veículo não tenha só esta função, mas também a de adjuvante terapêutico potenciando, neste caso, a capacidade de sarar o epitélio da bexiga (Nirmal *et al.*, 2013).

Pela observação da **Figura 10**, constata-se que, a introdução do princípio ativo dentro de lipossomas mostrou-se efetiva ao nível da diminuição dos seus efeitos sistêmicos, sendo que o seu pico sérico é de cerca de 3mg/ml, enquanto a molécula de tacrolímus sem envolvimento lipossômico, apresenta um pico sérico de cerca de 7mg/ml. Já os valores observados aquando da administração intraperitoneal (pico sérico de cerca de 18 mg/ml) vêm corroborar a importância de uma aplicação local do imunossupressor de forma a prevenir efeitos sistêmicos.

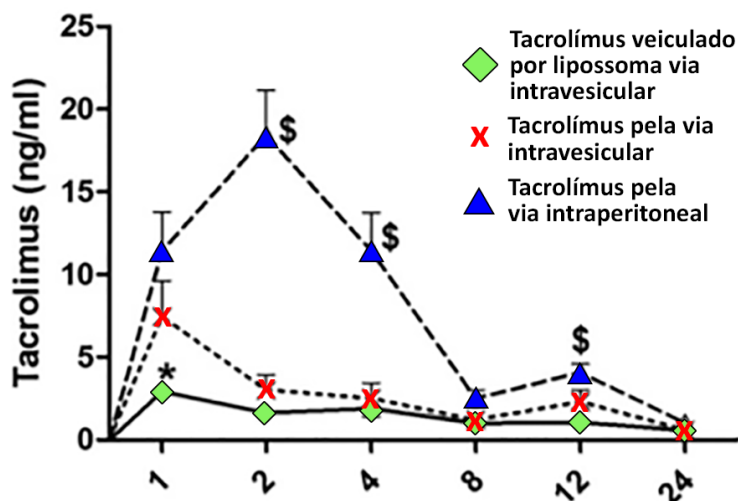


Figura 10 - Valores de concentração sérica pós-aplicação por via intravesicular de tacrolímus envolvido por lipossomas (linha contínua com losango), tacrolímus (linha pontilhada com cruz) e por via intraperitoneal de tacrolímus (linha pontilhada com triângulo). Adaptado de Nirmal *et al.*, (2013)

A nível de concentração de fármaco na urina, é possível observar que com a utilização de lipossomas, a concentração diminuiu quando comparada com o fármaco “livre”, obtendo valores próximos dos 175mg/ml ao invés de aproximadamente 250mg/ml. Já a aplicação

intraperitoneal demonstra que a sua efetividade a nível da bexiga é reduzida, devido aos valores de concentração que apresenta na urina. A sua excreção não é maioritariamente feita por via renal, o que também vai justificar as baixas concentrações de fármaco aquando da sua aplicação intraperitoneal. (**Figura 11**).

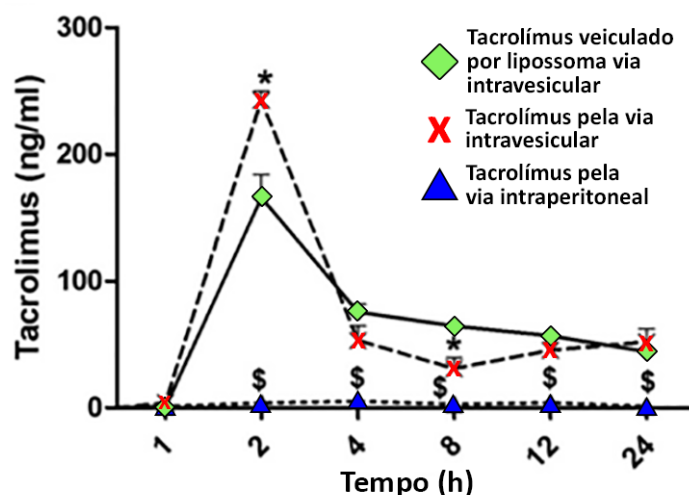


Figura 11 - Valores de concentração de fármaco na urina pós-aplicação por via intravesicular de tacrolimus envolvido por lipossomas (linha contínua com losango), tacrolimus (linha pontilhada com cruz) e por via intraperitoneal de tacrolimus (linha pontilhada com triângulo). Adaptado de Nirmal et al., (2013).

Por fim, a concentração de fármaco no tecido da bexiga, é a molécula envolvida por lipossomas que apresenta os valores mais elevados de concentração, sendo isto justificável com a facilidade que o veículo tem em penetrar a mucosa da bexiga. A molécula livre administrada por via intravesicular e a aplicação intraperitoneal apresentam valores de concentração também muito próximos dos observados no fármaco veiculado por lipossomas, no entanto os efeitos sistémicos são díspares (**Figura 12**).

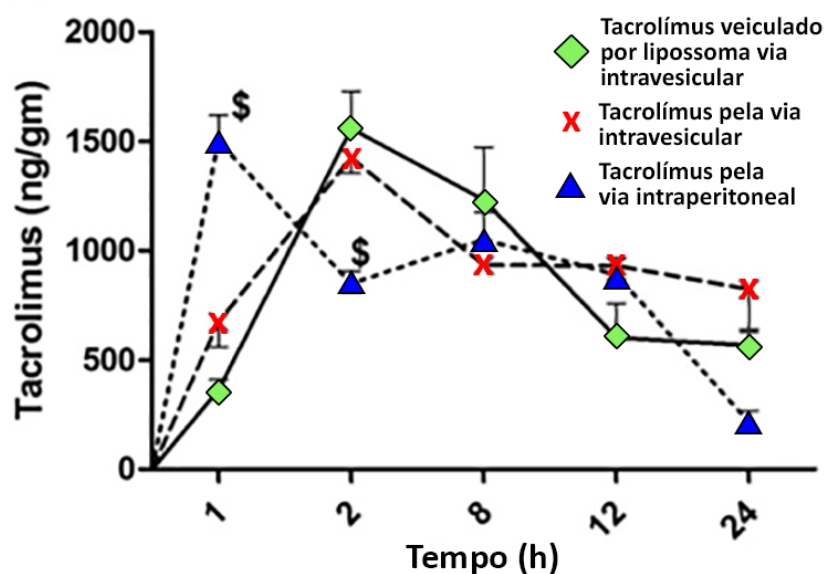


Figura 12 - Valores de conc. no tecido da bexiga pós-aplicação por via intravesicular de tacrolímus envolvido por lipossomas (linha contínua com losango), tacrolímus (linha pontuada com cruz) e por via intraperitoneal de tacrolímus (linha pontuada com triângulo). Adaptado de Nirmal et al., (2013).

No que diz respeito à AUC, é possível observar que as concentrações séricas de tacrolímus envolvido por lipossomas foram as mais baixas ao longo do tempo quando comparadas com o tacrolímus “livre”. A nível de concentração de fármaco na urina e no tecido da bexiga, tanto o tacrolímus envolvido por lipossomas, como o tacrolímus livre, apresentam valores moderadamente similares o que comprova a teoria de manter os mesmos efeitos locais, diminuindo ainda assim drasticamente os efeitos sistêmicos (Tabela 1).

Tabela 1- Valores de AUC para tacrolímus envolvido por lipossomas, tacrolímus por via intravesical e intraperitoneal. Adaptado de Nirmal et al., (2013).

	Média ± desvio padrão de AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng/ml/gm/hr)		
	Soro	Urina	Bexiga
Lipo-tacrolímus Intravesical	25.72 ± 4.02	384.87 ± 16.91	20033.81 ± 2621.6
Tacrolímus Intravesical	42.55 ± 4.26	399.76 ± 19.77	22381.67 ± 792.4
Tacrolímus intraperitoneal	192.57 ± 11.75	114.27 ± 3.09	17412.86 ± 1233.0

Através deste estudo, é possível observar a importância dos parâmetros farmacocinéticos na análise de efetividade, aquando da variação da veiculação de um fármaco. A análise destes dados permitiu corroborar que, a utilização de tacrolímus envolvido por lipossomas

é realmente uma veiculação benéfica não só do ponto de vista sistémico mas também do ponto de vista localizado. Houve uma diminuição dos valores sistémicos de fármaco, mantendo-se sempre a concentração de fármaco no local de ação, tendo a vantagem do lipossoma, após veicular o fármaco ter simultaneamente propriedades que fomentam a diminuição da friabilidade da bexiga.

5.3 – Doença de Fabry e Migalastat

A doença de Fabry é uma patologia hereditária e progressiva que incide sobre o depósito multissistêmico lisossomal. Isto acarreta sintomas a nível renal, cardiovascular, cutâneo, neurológico e cerebrovascular e a sua incidência é de cerca de 1 em cada 80.000 nascimentos (Orphanet, 2012).

Os pacientes que sofrem da doença de Fabry têm uma desordem ao nível do metabolismo glicosfingolipídico, causada pela falta ou deficiência de alfa-galactosidase lisossomal. Esta deficiência faz com que haja uma acumulação de globotriaosilceramida (GL-3) em células de todo o corpo e esta acumulação despoleta vários problemas a nível celular (Ino, Takahashi, Terao, Mudd, & Hirama, 2013).

Com o avançar da idade, o dano causado aos vários órgãos pode levar a falência dos mesmos e, numa fase mais avançada da doença poderá levar a problemas renais, cardiovasculares (enfarte) e cerebrovasculares, que poderão ser mortais. A esperança média de vida está reduzida entre 10-20 anos, quando comparada com a esperança média de vida da população em geral (Orphanet, 2012).

A terapêutica normal para a doença de Fabry é sintomática (anti-diarreicos, analgésicos, entre outros) e também contempla a substituição da enzima alfa-galactosidase através da introdução de alfa-galactosidase humana recombinante. No entanto, existe um novo tratamento para a doença de Fabry, o Migalastat, que atua como um *chaperone* farmacológico (Johnson, Mudd, Bragat, Adera, & Boudes, 2013; Johnson, Mudd, & Janmohamed, 2015). Um *chaperone* farmacológico é um acompanhante que vai ajudar as proteínas a moverem-se do sítio onde foram sintetizadas, para o local indicado de ação. Este *chaperone* vai ligar-se e estabilizar a enzima alfa-galactosidase mutante, permitindo que as formas mutantes da enzima se transformem numa forma melhorada. Isto possibilita a penetração desta enzima no retículo endoplasmático onde, após estar localizada no lisossoma, o pH baixo e a elevada concentração de substrato vão levar à dissociação do *chaperone*. Através desta penetração, a enzima vai conseguir fazer as trocas celulares para os lisossomas e atuar de forma funcional dentro do lisossoma, retificando a deficiência enzimática (Ino *et al.*, 2013).

Tendo em conta que o migalastat foi desenvolvido de raiz, com o auxílio de vários estudos farmacocinéticos.

Foram realizados estudos para determinar a biodisponibilidade das formas farmacêuticas e o efeito dos alimentos na absorção aquando da toma por via oral, estudos para determinar a margem terapêutica, bem como ensaios onde se estudou a farmacocinética. (Ino *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2013, 2015).

Estes ensaios farmacocinéticos realizados por Johnson *et al.*, (2013) de forma a determinar o intervalo de segurança e consequentemente a margem terapêutica, tiveram resultados positivos, determinando que este fármaco apresentava efeitos adversos (náuseas, dor de cabeça e irritação cutânea) raros e que era uma molécula segura. Demonstrou também que a farmacocinética era previsível devido à linearidade que a concentração plasmática tinha ao longo do processo de ADME e que não existia acumulação renal de fármaco.

O migalastat revelou ser rapidamente absorvido (3 horas após toma) e a dose de 150mg demonstrou ter uma AUC moderada e uma concentração máxima proporcional à dosagem. (Figura 13).

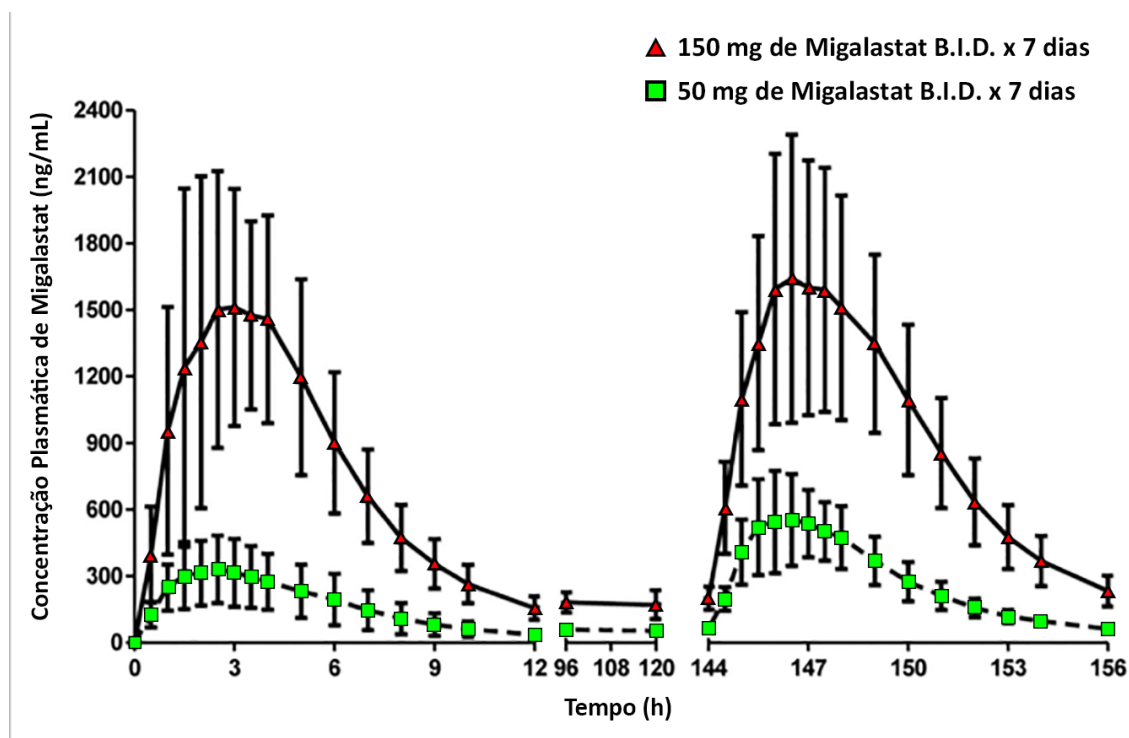


Figura 13 - Concentração plasmática de Migalastat para as doses de 50mg e de 150mg. O gráfico à esquerda abrange as primeiras 12 horas do primeiro dia de tratamento e o gráfico da direita as últimas 12 horas ao fim de uma semana de tratamento. Adaptado de Johnson *et al.*, (2013)

Quase 60% da dose foi recuperada na urina de forma inalterada, o que sugere que o migalastat tem o potencial de atingir certas estruturas renais (podócitos, entre outras), que têm uma elevada acumulação de globotriaosilceramida nos pacientes que sofrem de doença de Fabry (Johnson *et al.*, 2013).

Foi também analisado o aumento de atividade por parte da enzima alfa-galactosidase lisossomal consoante o aumento de dosagem de migalastat, o que demonstrou que a molécula possui efeitos terapêuticos que são proporcionais à dose (**Figura 14**).

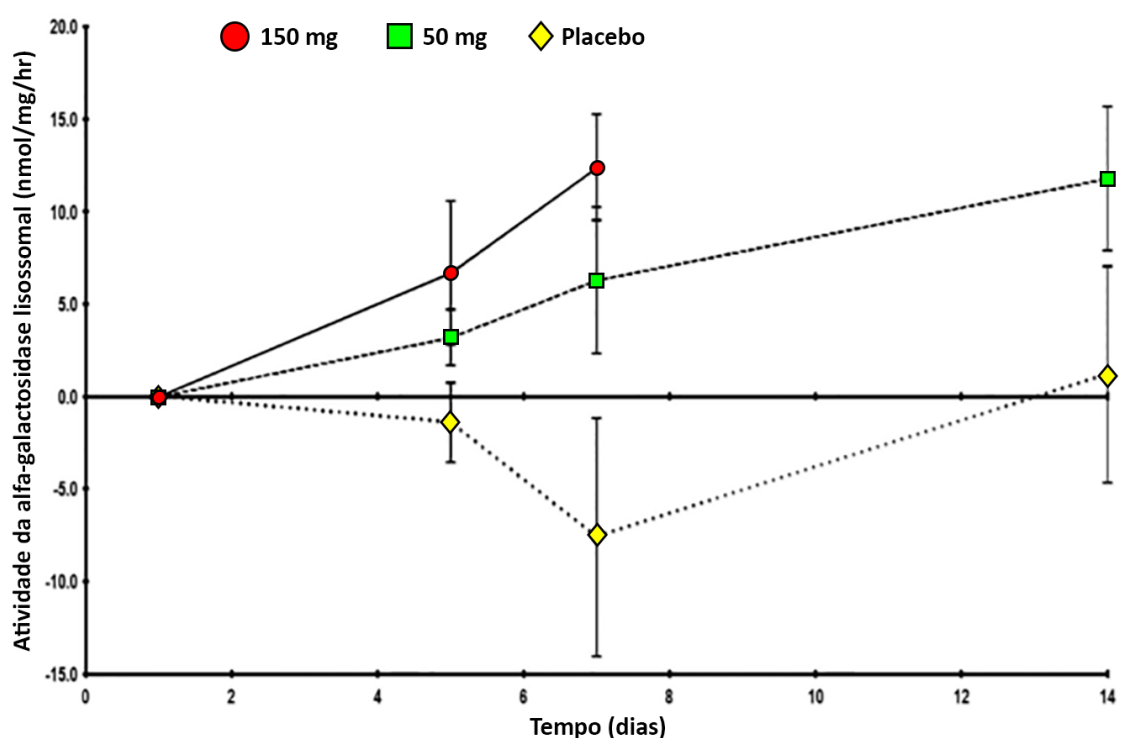


Figura 14 - Atividade da alfa-galactosidase lisossomal consoante a dosagem de Migalastat administrada. Adaptado de Johnson *et al.*, (2013)

Já os testes realizados mais recentemente por Johnson e colaboradores, (2015) demonstraram que a absorção de migalastat por via oral é comprometida pela alimentação, tendo avaliado efeito de diferentes tipos de comida na farmacocinética do migalastat (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos consoante a alimentação. A- Cápsula de Migalastat tomada em jejum. B- Cápsula de Migalastat + bebida com açúcar. C- Cáps. de Migalastat 1h antes de refeição rica em gordura. D- Cáps. de Migalastat 1h antes de refeição leve. E- Caps. de Migalastat 1h após refeição leve. $AUC_{0-\infty}$ - Area Under the Curve, do tempo inicial até ao infinito; AUC_{0-t} - Area Under the Curve, do tempo inicial até ao tempo da última recolha; CL - Clearance; CL/F Clearance aparente; C_{max} - Concentração máxima; $T_{1/2}$ - Tempo de semi-vida; T_{max} - Tempo no qual se verifica a concentração máxima. Adaptado de Johnson *et al.*, (2015)

	Tratamento				
	A (n=19)	B (n=19)	C (n=19)	D (n=19)	E (n=19)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	10024 (2655)	8663 (2396)	6234 (1699)	5832 (1791)	5986 (1482)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	10131 (2661)	8768 (2404)	6338 (1688)	5922 (1789)	6073 (1490)
C_{max} (ng/mL)	1644 (560)	1464 (416)	1374 (418)	1372 (566)	976 (233)
T_{max} (h)	3,0 (1,5-6,0)	3,0 (2,0-4,0)	1,5 (1,0-3,0)	2,0 (1,5-3,0)	3,0 (1,5-6,0)
$T_{1/2}$ (h)	3,9 (0,453)	4,1 (0,478)	5,0 (1,06)	5,0 (0,643)	4,3 (0,482)
CL/F (L/h)	12,9 (3,40)	15,1 (4,38)	20,6 (5,36)	22,6 (7,07)	21,5 (6,15)

Deste ensaio conseguiram concluir que a toma de migalastat até 1 hora antes ou depois das refeições vai resultar numa absorção significativamente reduzida do fármaco. No entanto, este pode ser tomado em conjunto com bebidas ricas em açúcar pois não são observadas alterações clinicamente significativas nos valores de absorção (Johnson *et al.*, 2015).

Por último, outro ensaio realizado foi a nível da metabolização de migalastat quando administrado noutras etnias. Para tal, foram utilizados pacientes japoneses, aos quais foi administrado o migalastat e analisados os seus parâmetros farmacocinéticos. Os valores obtidos foram muito similares aos obtidos nas outras populações não japonesas, o que indica que o fármaco tem perfis de segurança semelhantes para estas duas populações em que poderá ser administrado (Ino *et al.*, 2013).

Conclusão

A individualização da terapêutica tem avançado a largos passos nos últimos anos. Através da utilização de ciências como a farmacogenética e a farmacocinética, a personalização passou de uma ideia utópica para uma possibilidade cada vez mais real.

A nível da farmacogenética, os avanços na tecnologia permitiram uma maior facilidade na identificação e análise do genoma humano, bem como na interpretação da variabilidade genética. Tornou-se também possível relacionar as possíveis alterações a nível de processamento de fármacos com esta variabilidade e fazer o elo de ligação com outras ciências como a farmacocinética.

Por seu lado, a farmacocinética sofreu também desenvolvimentos importantes. A implementação e simplificação de modelação baseada em dados fisiológicos reais e a utilização de métodos estatísticos aliados a esta, tornaram possível prever com exatidão o que irá acontecer quando determinado doente toma determinada terapêutica. Isto, em conjunto com o aumento tecnológico na área da computação tornou a análise farmacocinética algo cada vez mais pertinente aquando da seleção da terapêutica ideal. No que diz respeito à terapêutica utilizada nas doenças órfãs, os desenvolvimentos observados nestas duas áreas tornaram possível o desenvolvimento de fármacos desenhados especificamente para determinada população. Os ensaios que anteriormente teriam de ser realizados experimentalmente podem agora ser feitos com pouca informação e através de análise estatística precisa.

No futuro, espera-se que a realização de uma terapêutica individualizada seja ainda mais viável. É expectável que se venha a poder prever os riscos inerentes a determinado fármaco quando tomado por uma população específica, através de análises estatísticas cada vez mais complexas e precisas. No entanto, apesar deste aumento de complexidade, a facilidade em realizar esta análise irá também aumentar, pois os desenvolvimentos na área da computação e tecnologias de informação caminham a um ritmo ainda mais avançado.

Posto isto, é possível afirmar que nas próximas décadas a realização de uma terapêutica eficaz, desenhada para um grupo seletivo de pacientes que sofram de uma patologia específica, como por exemplo doenças órfãs, a custos suportáveis pela indústria farmacêutica e em tempo útil, será algo tangível.

Bibliografia

- Abbiati, R. A., Lamberti, G., Grassi, M., Trotta, F., & Manca, D. (2016). Definition and validation of a patient-individualized physiologically-based pharmacokinetic model. *Computers and Chemical Engineering*, 84, 394–408. <http://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2015.09.018>
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B., & Czock, D. (2010). Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney, (22), 314–327. <http://doi.org/10.2215/CJN.03960609>
- Barrett, J. S., Della Casa Alberighi, O., Läer, S., & Meibohm, B. (2012). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(1), 40–9. <http://doi.org/10.1038/clpt.2012.64>
- Bois, F. Y., Jamei, M., & Clewell, H. J. (2010). PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Toxicology*, 278(3), 256–267. <http://doi.org/10.1016/j.tox.2010.06.007>
- Burgess, G., Hoogkamer, H., Collings, L., & Dingemanse, J. (2008). Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(1), 43–50. <http://doi.org/10.1007/s00228-007-0408-z>
- Crews, K. R., Hicks, J. K., Pui, C.-H., Relling, M. V., & Evans, W. E. (2012). Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 467–75. <http://doi.org/10.1038/clpt.2012.120>
- Dave, C. N., Chaus, F., Chancellor, M. B., Lajness, M., & Peters, K. M. (2015). Innovative use of intravesical tacrolimus for hemorrhagic radiation cystitis. *International Urology and Nephrology*, 47(10), 1679–1681. <http://doi.org/10.1007/s11255-015-1098-6>
- Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I., & Simoens, S. (2010). A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*, 97(2–3), 173–179. <http://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.05.017>

- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20–33. <http://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Djordjevic, N., & Jankovic, S. (2007). Pharmacogenetics – the future of the drug therapy. *Acta Medica Medianae*, 46(14).
- Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(1), 5–7. <http://doi.org/10.1177/2042098612469335>
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M., & Evans, W. E. (2006). Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annual Review of Medicine*, 57, 119–137. <http://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104724>
- Espié, P., Tytgat, D., Sargentini-Maier, M.-L., Poggesi, I., & Watelet, J.-B. (2009). Physiologically based pharmacokinetics (PBPK). *Drug Metabolism Reviews*, 41(February), 391–407. <http://doi.org/10.1080/10837450902891360>
- European Commission. (2012). *Implementation report Health and Consumers on the Commission Communication on Rare Diseases*.
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., & Rubin, D. B. (2004). *Bayesian Data Analysis. Chapman Texts in Statistical Science Series*. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Ghofrani, H. A., Osterloh, I. H., & Grimminger, F. (2006). Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 5(8), 689–702. <http://doi.org/10.1038/nrd2030>
- Girerd, B., & Montani, D. (2015). Orphanet: Pulmonary arterial hypertension. Disponível August 31, 2016, de [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18210&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypertension&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Pulmonary-arterial-hypertension&title=Pulmonary-arterial-hyper](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18210&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypertension&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Pulmonary-arterial-hypertension&title=Pulmonary-arterial-hyper)
- Goodman & Gilman's. (2008). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
- Heikkinen, A. T., Lignet, F., Cutler, P., & Parrott, N. (2015). The role of quantitative ADME proteomics to support construction of physiologically based

- pharmacokinetic models for use in small molecule drug development. *Proteomics - Clinical Applications*, 9(7–8), 732–744. <http://doi.org/10.1002/prca.201400147>
- Ino, H., Takahashi, N., Terao, T., Mudd, P. N., & Hirama, T. (2013). Pharmacokinetics, safety, and tolerability following single-dose migalastat hydrochloride (GR181413A/AT1001) in healthy male Japanese subjects. *Journal of Drug Assessment*, 2(1), 87–93. <http://doi.org/10.3109/21556660.2013.827117>
- Janicki, J. J., Chancellor, M. B., Kaufman, J., Gruber, M. A., & Chancellor, D. D. (2016). Potential Effect of Liposomes and Liposome-Encapsulated Botulinum Toxin and Tacrolimus in the Treatment of Bladder Dysfunction. *Toxins*, 8(3). <http://doi.org/10.3390/toxins8030081>
- Johnson, F. K., Mudd, P. N., Bragat, A., Adera, M., & Boudes, P. (2013). Pharmacokinetics and safety of Migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2(2), 120–132. <http://doi.org/10.1002/cpdd.1>
- Johnson, F. K., Mudd, P. N., & Janmohamed, S. G. (2015). Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 4(3), 193–202. <http://doi.org/10.1002/cpdd.147>
- Johnston, D., Schurtz, E., Tourville, E., Jones, T., Boemer, A., & Giel, D. (2016). Risk Factors Associated with Severity and Outcomes in Pediatric Patients with Hemorrhagic Cystitis. *Journal of Urology*, 195(4), 1312–1317. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2015.11.035>
- Jones, H. M., Dickins, M., Youdim, K., Gosset, J. R., Atkins, N. J., Hay, T. L., ... Gardner, I. B. (2012). Application of PBPK modelling in drug discovery and development at Pfizer. *Xenobiotica*, 42(1), 94–106. <http://doi.org/10.3109/00498254.2011.627477>
- Jones, H. M., Gardner, I. B., & Watson, K. J. (2009). Modelling and PBPK simulation in drug discovery. *The AAPS Journal*, 11(1), 155–66. <http://doi.org/10.1208/s12248-009-9088-1>
- Jones, H. M., Mayawala, K., & Poulin, P. (2013). Dose selection based on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) approaches. *The AAPS Journal*, 15(2), 377–87.

<http://doi.org/10.1208/s12248-012-9446-2>

- Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, 41(2), 67–76. <http://doi.org/10.1080/03602530902722679>
- Krauss, M., Burghaus, R., Lippert, J., Niemi, M., Neuvonen, P., Schuppert, A., ... Görlitz, L. (2013). Using Bayesian-PBPK modeling for assessment of inter-individual variability and subgroup stratification. *In Silico Pharmacology*, 1(1), 6. <http://doi.org/10.1186/2193-9616-1-6>
- Laínez, J. M., Blau, G., Mockus, L., Orçun, S., & Reklaitis, G. V. (2011). Pharmacokinetic based design of individualized dosage regimens using a bayesian approach. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 50(9), 5114–5130. <http://doi.org/10.1021/ie101610r>
- Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 370(9582), 185–191. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61092-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61092-7)
- McLaughlin, V., N Channick, R., Ghofrani, H.-A., Lemarié, J.-C., Naeije, R., Packer, M., ... Hoeper, M. M. (2015). Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 405–413. <http://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014>
- Metzger, I. F., Souza-Costa, D. C., & Tanus-Santos, J. E. (2006). Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina*, 39(4), 515–521. <http://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i4p515-521>
- Nirmal, J., Tyagi, P., Chancellor, M. B., Kaufman, J., Anthony, M., Chancellor, D. D., ... Chuang, Y. C. (2013). Development of potential orphan drug therapy of intravesical liposomal tacrolimus for hemorrhagic cystitis due to increased local drug exposure. *Journal of Urology*, 189(4), 1553–1558. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.123>
- Orphanet. (2012). Fabry Disease. R. Disponível em [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Fabry-disease&title=Fabry-disease&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Fabry-disease&title=Fabry-disease&search=Disease_Search_Simple)

- Parrott, N., Paquereau, N., Coassolo, P., & Lavé, T. (2005). An evaluation of the utility of physiologically based models of pharmacokinetics in early drug discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(10), 2327–2343. <http://doi.org/10.1002/jps.20419>
- Paul, G. A., Gibbs, J. S. R., Boobis, A. R., Abbas, A., & Wilkins, M. R. (2005). Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(1), 107–112. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x>
- Pessôa, R. F., Nácul, F. E., & Noël, F. (2006). A eficácia de fármacos e a busca por novos. *Infarma*, 18, 41–48. <http://doi.org/10.14450/2318-9312.v18.e11/12.a2006.pp41-48>
- Renard, D., Bouillon, T., Zhou, P., Flesch, G., & Quinn, D. (2015). Pharmacokinetic interactions among imatinib, bosentan and sildenafil, and their clinical implications in severe pulmonary arterial hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology*, n/a-n/a. <http://doi.org/10.1111/bcp.12584>
- Rowland, M., Peck, C., & Tucker, G. (2011). Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 51, 45–73. <http://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100540> [doi]
- Sandrim, V. C., & Tanus-Santos, J. E. (2008). O conhecimento em farmacogenômica pode auxiliar no controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão de difícil controle? *Journal of Hypertension*, 15(1), 34–36.
- Sardana, D., Zhu, C., Zhang, M., Gudivada, R. C., Yang, L., & Jegga, A. G. (2011). Drug repositioning for orphan diseases. *Briefings in Bioinformatics*, 12(4), 346–356. <http://doi.org/10.1093/bib/bbr021>
- Schey, C., Milanova, T., & Hutchings, A. (2011). Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 62. <http://doi.org/10.1186/1750-1172-6-62>
- The Academy of Medical Sciences. (2015). Stratified, personalised or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the centre of healthcare and health education. *Meeting Report*, (May).

- Tod, M., Jullien, V., & Pons, G. (2008). Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling. *Clin Pharmacokinet.*, 47(4), 231–243. <http://doi.org/10.2165/00003088-200847040-00002>
- Valente, M. S. S., & Vieira, J. L. F. (2010). Talidomida usada por pacientes com eritema nodoso hansénico. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(2), 201–204.
- Willmann, S., Höhn, K., Edginton, A., Sevestre, M., Solodenko, J., Weiss, W., ... Schmitt, W. (2007). Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 34(3), 401–431. <http://doi.org/10.1007/s10928-007-9053-5>

